

Trastorno bipolar y esquizotipia

Música y emocionalidad: efectos de la música sobre el estado de ánimo y la memoria verbal

Impacto psicosocial del ataque cerebral en pacientes jóvenes: una complicación frecuente y habitualmente sub-diagnosticada

Niña Mariela ¿qué tienen en común un Hogar y un Hospital?

Características de un dispositivo ambulatorio intensivo en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias

Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento

Notas sobre el teletrabajo, la atención psiquiátrica y los cambios comunicacionales en pandemia



REDACCIÓN

Director Juan Carlos Stagnaro (Universidad de Buenos Aires).

Sub-directores Santiago Levín (Universidad de Buenos Aires).
Martín Nemirovsky (Proyecto Suma).
Daniel Matusevich (Hospital Italiano de Bs.As.).

Directores asociados **América Latina:** Cora Lugercho.
Europa: Dominique Wintrebert, Martín Reza, Eduardo Mahieu, Federico Ossola.
EE. UU. y Canadá: Daniel Vigo.

Comité científico **Argentina:** L. Almirón, M. Cetkovich Bakmas, A. Goldchluk, J. Nazar, J. Pellegrini, L. Ricón, S. L. Rojtenberg, A. Ravenna, E. Rodríguez Echandía, A. Sassatelli, C. Solomonoff, M. Suárez Richards, M.A. Vera, H. Vezzetti.
Bélgica: J. Mendlewicz. **Brasil:** J. Mari. **Colombia:** R. N. Córdoba.
Chile: A. Heerlein, F. Lolás Stepke. **España:** R. Huertas, V. Barembli.
Francia: Th. Tremine, B. Odier. **Italia:** F. Rotelli. **México:** S. Villaseñor Bayardo. **Perú:** R. Alarcón. **Reino Unido:** G. Berrios. **Suecia:** L. Jacobsson.
Suiza: Nelson Feldman **Uruguay:** H. Casarotti, A. Lista. **Venezuela:** C. Rojas Malpica.

Consejo de redacción **Martín Agrest** (Proyecto Suma), **Norberto Aldo Conti** (Hospital "José T. Borda"), **Juan Costa** (Cesac 6 y 24, Hospital "P. Piñero"), **Natalia Fuertes** (Hospital Italiano de Buenos Aires), **Gabriela S. Jufe** (Consultor independiente), **Eduardo Leiderman** (Universidad de Palermo), **Alexis Mussa** (Consultor independiente), **Esteban Toro Martínez** (Cuerpo Médico Forense de la Corte Suprema de Justicia de la Nación), **Fabián Triskier** (PAMI e INECO), **Ernesto Walhberg** (Consultor independiente), **Silvia Wikinski** (CONICET, Universidad de Buenos Aires).

Comité de redacción **Secretario:** Martín Nemirovsky.
Daniel Abadi, Julián Bustin, José Capece, Pablo Coronel, Sebastián Cukier, Laura Fainstein, Edith Labos, Elena Levy Yeyati, Silvina Mazaira, Mariana Moreno, Mariano Motuca, Nicolás Oliva, Federico Pavlovsky, Ramiro Pérez Martín, Diana Zalzman, Judith Szulik, Juan Tenconi.

Corresponsales **México:** María Dolores Ruelas Rangel. **Colombia:** Jairo González.
Venezuela: Miguel Ángel De Lima Salas. **Francia:** Eduardo Mahieu.
Reino Unido: Catalina Bronstein.

Vertex Revista Argentina de Psiquiatría es una publicación de periodicidad trimestral. Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley. Vertex Revista Argentina de Psiquiatría. (2021). 32(154): 5-100.

Todos los derechos reservados. © Copyright by Vertex. Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación de Polemos SA.

Prohibida su reproducción total o parcial por cualquier medio, sin previo consentimiento de su Editor Responsable. Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista y son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

Coordinación de edición Carolina Pangas - edicion@polemos.com.ar

Diseño y diagramación D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com - www.mdpdiez.wixsite.com/pdestudio.com

Imágen de tapa: Estructura arquitectónica moderna - www.freepik.es



EDITORIAL

Desde los inicios de la pandemia de COVID-19 hemos alertado sobre el inevitable efecto de la misma en la salud mental de la población. Lo mismo hemos hecho en infinidad de notas periodísticas, convencidos de que en épocas de crisis sanitaria el rol de comunicadores es insoslayable para todos los profesionales de la salud. Hemos llevado el mensaje, también, a las autoridades políticas y sanitarias todas las veces que nos fue requerido, oportunidades en las que hicimos lo mejor que estuvo a nuestro alcance para transmitir la importancia esencial de la valoración del aspecto cultural –simbólico– de la pandemia.

En efecto, además de la indiscutible vertiente biológica –virus, infección, transmisión, epidemia, pandemia– el fenómeno que ha detenido la turbina del sistema global tiene una arista cultural, cuya descripción no se agota en dos ni en tres párrafos y que requiere de nuestra mayor dedicación desde lo académico para comprenderla y desde lo estrictamente sanitario para diseñar políticas públicas que la tengan presente. El aspecto que denominamos cultural abarca a su vez un conjunto diverso, que ha sido mencionado en numerosas ocasiones, y que incluye –como mínimo– la elección correcta de las palabras y las metáforas a la hora de comunicar en pandemia, el diseño de una política comunicacional como estrategia sanitaria de la mayor sofisticación, y la dilucidación de diversos fenómenos que en conjunto se han denominado conductas negacionistas, que ponen en jaque al menos una parte de la respuesta a la crisis.

No desarrollaremos aquí los dos primeros elementos mencionados –la importancia de la elección de las palabras y las metáforas más adecuadas para comunicar pandemia, y el diseño profesional de una comunicación específica como instrumento sanitario– ya que han recibido amplia atención en otros escritos y hasta en una reciente editorial en esta misma revista. Bajo el término “negacionismo” se incluyen prácticas sociales que no necesariamente tienen la misma raíz. El término aparece en la literatura política del siglo XX con un sentido bastante específico: describir a quienes sostienen la inexistencia de un hecho histórico incontrovertible. Su uso inicial se refería a quienes sostenían que catástrofes atroces como los genocidios judío, armenio o los producidos por dictaduras como la que azotó a nuestro país a partir de 1976 jamás habían existido. A quienes niegan lo innegable generando más horror aún se les llama negacionistas. En épocas pandémicas se llama negacionista a quien niega la existencia misma de la crisis sanitaria, del virus, de la eficacia de las vacunas o de la importancia de las medidas de cuidado de la población. El grueso de quienes sostienen posturas de este tipo pertenece a un conglomerado complejo, desigual, producto de corrientes diversas de nuestra cultura contemporánea que incluyen campañas políticas cuidadosamente diseña-





EDITORIAL

das para generar caos, medios de comunicación que ganan audiencia y dinero fabricando angustia, *fake news* que se multiplican *ad infinitum* gracias al efecto mariposa de las redes sociales, Estados nacionales que no comprenden ni valoran la comunicación como herramienta política, campañas subterráneas nacidas de la geopolítica de la pandemia –fenómeno poco visibilizado pero de enorme gravitación– y un pequeño pero influyente número de médicos comunicadores que no siempre atinan a ubicarse del lado del interés común.

Como resultante, una proporción variable de personas se niega a vacunarse. Además de la inaceptable injusticia en la distribución mundial de las vacunas –el caso africano es el ejemplo más claro y flagrante–, la negativa de parte de la población a recibir la vacuna contra el coronavirus es, hoy por hoy, uno de los mayores problemas sanitarios a nivel global. Más acusado en algunas regiones que en otras, pero presente en casi todos los países. En el nuestro, la resistencia mayor pareciera estar de lado de padres y madres de niños de entre 3 y 11 años de edad –grupo que ha sido objeto de una intensa campaña de desinformación– y en menor medida de jóvenes de entre 20 y 40 años que no acuden a recibir la segunda dosis, probablemente por no considerarla necesaria –otra vez, un déficit en la comunicación estatal–.

Sabemos hoy, sin lugar a dudas, que la vacunación es el camino principal para frenar la pandemia ocasionada por el Sars-Cov-2. A mayor proporción de población vacunada, menor circulación y menor morbimortalidad. La transformación de la pandemia en endemia depende críticamente de la vacunación universal.

Por ello, y a pesar de la invariable postergación sanitaria de la salud mental, área especialmente afectada por la pandemia, los psiquiatras del mundo debemos convertirnos hoy en agentes multiplicadores de la campaña de vacunación de todos y todas. Esclareciendo a los confundidos, persuadiendo a los indecisos y reclamando a las autoridades mundiales la distribución equitativa de una herramienta de supervivencia que debería ser declarada patrimonio de la humanidad.

El difícil momento histórico nos lleva a recordar ese maravilloso pasaje de Freud (1924) en el que el creador del psicoanálisis sostiene que salud mental consiste no solo en no desmentir la realidad sino también en trabajar incansablemente para transformarla.

Santiago Levín



ÍNDICE

2 Editorial

Artículos

5 Trastorno bipolar y esquizotipia. *Daniel Sotelo*

14 Música y emocionalidad: efectos de la música sobre el estado de ánimo y la memoria verbal. *Julieta Moltrasio, Florencia Dominguez, Verónica Detlefsen, Wanda Rubinstein*

21 Impacto psicosocial del ataque cerebral en pacientes jóvenes: una complicación frecuente y habitualmente sub-diagnosticada. *Aníbal Sebastián Chertcoff, Julieta Quiroga Narváez, Miguel Ángel Saucedo, Lucrecia Bando, Luciana León Cejas, Claudia Uribe Roca, Manuel María Fernández Pardal, Ricardo Reisin, Pablo Bonardo*

32 Niña Mariela ¿qué tienen en común un Hogar y un Hospital? *Ramiro Pérez Martín*

38 Características de un dispositivo ambulatorio intensivo en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias. *Diana Milena Berrio Cuartas, Ana Karina Hurtado Márquez, Timoteo Bovino*

49 Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Alejo Corrales, Manuel Vilapriño Duprat, Carlos Benavente Pinto, C. Garay, Ricardo Corral, Pedro R. Gargoloff, Aníbal Goldchluk, Guillermo Hönig, Gabriela Jufe, Fabián Lamaison, Eduardo A. Leiderman, Carlos Morra, Federico Rebok, Pedro Damián Gargoloff*

86 Notas sobre el teletrabajo, la atención psiquiátrica y los cambios comunicacionales en pandemia. *Daniel Matusevich, Martín Nemirovsky*

El rescate y la memoria

91 Epidemia en Buenos Aires. *Juan Carlos Stagnaro*
Fiebre amarilla del año 1871. *Miguel A. Echegaray*

Lecturas

100 Desafíos bioéticos en neurociencias del siglo XXI. El presente y el futuro. *Alejandra T. Rabadán. Juan Carlos Stagnaro*

Trastorno bipolar y esquizotipia

Schizotypy and bipolar disorder

Daniel Sotelo¹

Resumen

El trastorno bipolar es una patología del estado de ánimo grave y crónica, que en sus extremos puede conducir a la psicosis, sobre todo en sus estados maníacos. En este sentido, históricamente, su diferenciación con la esquizofrenia ha representado un verdadero desafío clínico y un dilema nosológico. Los enfoques diagnósticos categoriales han promovido el avance en la generación de consensos y la facilitación de la comunicación científica, pero muchas veces, lo han hecho en desmedro de la complejidad y la riqueza de las presentaciones clínicas. Como contrapartida, la noción de espectro bipolar, propone una perspectiva dimensional, un *continuum* de severidad en cuya máxima expresión pueden sobresalir alteraciones en el contenido del pensamiento o de la sensopercepción. La esquizotipia, en la que pueden encontrarse estas manifestaciones, ha sido largamente señalada como una serie de características de personalidad vinculadas con la esquizofrenia. Pero su presencia puede constatarse en otras áreas de la psicopatología, e incluso fuera de ella. En cuanto a su presencia en los trastornos del estado de ánimo, los rasgos esquizotípicos en vez de ser un marcador de peor pronóstico, podrían relacionarse con aspectos positivos como la creatividad. El objetivo del presente trabajo es investigar, a través de una revisión bibliográfica, la asociación entre esquizotipia y trastorno bipolar, principalmente, su posible rol en los procesos creativos vinculados con esta patología.

Palabras clave: Trastorno bipolar – Esquizofrenia – Esquizotipia – Temperamentos – Creatividad.

Abstract

Bipolar disorder is a serious and chronic mood disorder, which in extreme forms can lead to psychosis, especially in manic states. In this sense, historically, the differentiation from schizophrenia has represented a real clinical challenge and a nosological dilemma. Categorical diagnostic approaches have promoted progress in the generation of consensus and the facilitation of scientific communication, but many times, they have done so to the detriment of the complexity and richness of clinical presentations. As a counterpart, the notion of the bipolar spectrum proposes a dimensional perspective, a continuum of severity in whose maximum expression alterations in the content of thought or sensory perception can stand out. Schizotypy, where these manifestations can be found, has long been pointed out as a series of personality characteristics linked to schizophrenia. But its presence can be verified in other areas of psychopathology, even outside it. Regarding its presence in mood disorders, schizotypal traits, instead of being a marker of a worse prognosis, could be related to positive aspects such as creativity. The objective of this work is to investigate, through a bibliographic review, the association between schizotypy and bipolar disorder, mainly its possible role in the creative processes associated with this pathology.

Keywords: Bipolar disorder – Schizophrenia – Schizotypy – Temperaments – Creativity

RECIBIDO 10/9/2021 - ACEPTADO 15/11/2021

¹Médico Psiquiatra. Área de Neurociencias, Centro Médico Lúquez, Córdoba, Argentina.

Correspondencia:

danielgsotelo@gmail.com

Lugar de realización del estudio: Centro Médico Lúquez, Córdoba, Argentina.

Introducción

El término “esquizotipia” fue introducido por Rado (1953) quien junto a Meehl (1962) propusieron una base genética y neuronal para este fenotipo al que otorgaban una capacidad transicional hacia la esquizofrenia (Meehl, 1990).

La esquizotipia puede expresarse en una gama de rasgos de personalidad duraderos, reflejados en el estilo cognitivo y en experiencias perceptivas, que surgen de una combinación de determinantes poligenéticos y ambientales (Claridge, 1985; Mason et al., 1995).

Sus principales características son: experiencias inusuales, desorganización cognitiva, anhedonia introvertida e inconformidad impulsiva. (Mason et al., 1995; Mason et al., 2005).

La expresión máxima de las experiencias inusuales son los delirios y alucinaciones, pero en un nivel menor de intensidad se encuentran, por ejemplo, el pensamiento mágico, las experiencias perceptivas extrañas o la superstición. El curso del pensamiento es el principal eje del dominio de la desorganización cognitiva, que puede ir desde la circunstancialidad hasta la incoherencia. La anhedonia introvertida es una alteración en el plano afectivo que tiene su extremo en el aplanamiento pero que transita un *continuum* de restricción del rango emocional y de la expresión afectiva. La inconformidad impulsiva supone una dificultad en la adherencia y el cumplimiento de las reglas y normas culturales.

El DSM-5 define a la esquizotipia dentro de la categoría de trastorno de la personalidad esquizotípico. De acuerdo con este manual, es un patrón dominante de deficiencias sociales e interpersonales que se manifiesta por un malestar agudo y poca capacidad para las relaciones estrechas, así como por distorsiones cognitivas o perceptivas y comportamiento excéntrico. Se manifiesta por 5 o más de los siguientes criterios: ideas de referencia (con exclusión de delirio de referencia), creencias extrañas o pensamiento mágico que influye en el comportamiento y que no concuerda con las normas subculturales; experiencias perceptivas inhabituales, incluidas ilusiones corporales; pensamiento y discurso extraños (vago, metafórico, superelaborado, estereotipado); suspicacia o ideas paranoides; afecto inapropiado o limitado; comportamiento o aspecto extraño, excéntrico o peculiar; ausencia de amigos íntimos o confidentes aparte de su familia de primer grado; ansiedad social excesiva que no disminuye con la familiaridad y tiende asociarse a miedos paranoides más que a juicios negativos sobre sí mismo (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014).

La intención del DSM 5 de otorgar dimensionalidad a los cuadros que clasifica coloca a la esquizotipia como parte del espectro de la esquizofrenia, representando una organización de la personalidad en torno a criterios semiológicos relacionados con ese trastorno (Claridge, 1997; Grant et al., 2018).

Los síntomas descritos comprenden, como queda claro, dimensiones propias de la esquizofrenia, es decir, síntomas positivos, negativos y desorganizados (Mason, 2015; Raine, 1991) por lo que, lógicamente las dimensiones propiamente esquizotípicas son, al igual que en la esquizofrenia, positiva, negativa y desorganizada (Kwapil & Barrantes-Mason, 2015; Raine, 1991; Vidal, 2015).

Esta expresión fenotípica propuesta, cuya principal distinción de los llamados síntomas característicos de la esquizofrenia es cuantitativa, promueve una vinculación estrecha con esta patología, en desmedro de su posible identidad independiente, patológica o no, y de su relación con otros cuadros, entre ellos los trastornos afectivos.

Metodología

Se utilizó como metodología la revisión bibliográfica a través de la búsqueda en libros y tratados de la especialidad y en los registros de Medline, sin límite temporal. Se incluyeron artículos desde 1952 hasta 2021. Se utilizaron palabras clave y búsquedas combinadas de palabras que involucran esquizotipia y trastorno bipolar. Los términos de búsqueda que se utilizaron fueron trastorno bipolar, esquizotipia, trastorno de la personalidad esquizotípico, esquizotipia, temperamentos y creatividad.

La esquizotipia y sus espectros

Esquizotipia/Esquizofrenia

Los estudios de Kraepelin sobre la demencia precoz revelan entre los familiares de los pacientes a “personas extrañas y excéntricas”. Desde entonces la noción de un espectro de esta patología ha ido considerando a la personalidad esquizotípica, asociándose con una mayor predisposición a desarrollar la forma completa de la enfermedad (Heron et al., 2003; Kendler & Diehl, 1993; Kety et al., 1971). Por lo tanto, el origen del conocimiento particular sobre la esquizotipia se encuentra unido a ella de forma indisoluble, observándola como un “constructo psicológico amplio e influyente en la investigación de la esquizofrenia” (Debbané & Mohr, 2015), una construcción útil y unificadora para comprender la psicopatología de su espectro (Kwapil

et al., 2015) y un conjunto de rasgos de personalidad que reflejan la expresión subclínica de la esquizofrenia (Ettinger et al., 2015).

Es posible que la necesidad de predecir la aparición del episodio psicótico de inicio de esquizofrenia haya movilizado la búsqueda de elementos prodrómicos. En ese orden, la verificación de un tipo fenomenológico afín a la identidad de la psicosis mayor, en sujetos que no habían sufrido este primer episodio o en familiares de primer grado, impulsó la creación de un marco que los incluyera. De este modo, desde inicios del siglo XX su desarrollo fue en aumento (Grant et al., 2018). La díada tradicional esquizotipia/esquizofrenia determinó el sentido de la investigación y ha sido menos común que se examinen otras patologías psiquiátricas (Heron et al., 2003), entre ellas (pero no solo) los trastornos afectivos. Existen considerables similitudes de síntomas y superposiciones entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar (Kennedy & Brockington, 1980). La psicosis, como dimensión, es reconocida como parte de la psicopatología del trastorno bipolar (van Os & Kapur, 2009) y se considera un endofenotipo común tanto a la esquizofrenia como al trastorno bipolar (Ettinger et al., 2014; Mahon et al., 2013; Schurhoff et al., 2005).

En resumen, la esquizotipia puede ser considerada, en algunos casos, como un estado de propensión a la psicosis debido a que quienes muestran altas puntuaciones en sus ítems tienen mayor riesgo de desarrollarla (Claridge et al., 1996; Mahon et al., 2013), pero en el contexto de una psicosis funcional en general, más que con la esquizofrenia específicamente (Heron et al., 2003). Por lo tanto, este estado de propensión a la psicosis puede ser considerado un endofenotipo ligado al trastorno bipolar (Mahon et al., 2013).

Esquizotipia en la salud y en la enfermedad

Aunque el concepto se originó dentro de la fenomenología dimensional, no lo hizo más allá de los límites de la psicopatología. Mheel (1990), uno de sus precursores, sugería su continuidad sintomática hacia la esquizofrenia, sin contemplar la posibilidad de observar rasgos esquizotípicos en la población general.

A pesar de que fuera propuesta como una variable suave de una enfermedad severa, en la actualidad se considera a la esquizotipia como un continuo cualitativo de rasgos crecientes, una verdadera dimensión que comienza con su presencia en personas no portadoras de patología (Grant et al., 2015; Plomin et al., 2009).

Esta dimensión total tiene sus principios en los trabajos de Hans Eysenck (1952), quien entendía a la

psicosis como un extremo patológico de un espectro de la personalidad al que proyectaba bases genéticas en interacción con factores medioambientales. Propuso la existencia de 3 dimensiones de personalidad: Psicoticismo, Extraversión y Neuroticismo, cada una relacionada con los motores de la conducta: reproducción, conservación y autodefensa respectivamente. En este modelo, las psicosis representan un extremo dimensional del psicoticismo que puede combinarse con rasgos de las otras y que, por otro lado, estos rasgos subyacen en formas mayores.

Claridge (1985), otro de los pioneros en el tema, adhiere también a la transición de salud a patología, donde los rasgos esquizotípicos adquieren propiedades duales. Los cambios normales de la personalidad son el punto de partida del espectro que puede, por lo tanto, representar una variación adaptativa y “normal”, pero también comprender un potencial funcionamiento desadaptativo. En ese sentido, estos rasgos serían necesarios pero no suficientes para el desarrollo de esquizofrenia. Su alta expresión sería necesaria para trastornos psicóticos y manifestaciones menos extremas pueden ser inherentes a personalidades sin psicopatología.

Este modelo multidimensional de rasgos de personalidad pueden ser asignados a síntomas mayores de tipo positivos, negativos, cognitivos y desorganizados vinculados con la teoría de la psicosis única que incluye a esquizofrenias, trastornos esquizoafectivos y trastornos afectivos (Mason & Claridge, 2006).

La Esquizotipia fuera de la psicopatología

Los rasgos esquizotípicos, entendidos como expresiones estables de la personalidad, pueden ser considerados fenotípicamente como una probable transición hacia la esquizofrenia, pero también es posible encontrarlos en la población general (Grant et al., 2013; Grant, 2015).

La asignación de un carácter marcador de patología no contempla el hecho, justamente, de su posible hallazgo fuera de ella (Chapman et al., 1994; Claridge, 1994). Este fenómeno es reforzado por la evidencia de que la mayoría de las personas con puntuaciones de esquizotipia elevadas, supuestamente propensas a la psicosis, nunca van a experimentar una enfermedad psiquiátrica (Chapman et al., 1994; Gooding et al., 2005).

Muchos fenómenos alucinatorios y delirantes de la niñez y adolescencia no tienen connotación patológica y pueden tener un carácter transitorio e incluso los que persisten no siempre revisten carácter psicopatológico (Coughlan et al., 2021). El abordaje de la

esquizotipia como dimensión total, es decir no sólo en condiciones patológicas, permite situarla en el extenso arco que representa el proceso de salud-enfermedad. La perspectiva de espectro posibilita pensar su ocurrencia en condiciones no necesariamente anormales. O dicho de forma contraria, en condiciones de salud, no solo entendida como ausencia de enfermedad sino que es probable que alguna de sus dimensiones pueda, incluso, vincularse con rendimientos elevados, como el poseer características creativas (Barrantes-Vidal, 2004; Batey & Furnham, 2008; Burch et al., 2006; Green et al., 1999; Greenwood, 2020; Nelson & Rawlings, 2010; Nettle, 2006; O'Reilly et al., 2001; Raine, 2006; Sass, 2001; Schuldberg et al., 1988; Schuldberg, 2001; Tsakanikos & Claridge, 2005; Woody & Claridge, 1977) o experimentar mejoras en el funcionamiento global (Abu-Akel et al., 2017; Mohr & Claridge, 2015).

Lo mismo puede suceder a la inversa, la disminución de ciertos rendimientos no siempre es provocada por una condición psiquiátrica. En poblaciones sin psicopatología los rasgos esquizotípicos desorganizados y negativos se asocian con una menor calidad de vida, de funcionamiento y de bienestar (Abbott et al., 2012; Cohen & Davis, 2009; Horan, 2007).

En resumen, los rasgos esquizotípicos no siempre son señal de un proceso patológico. Es posible su presencia en poblaciones saludables. Aún sin patología, la predominancia de alguno de sus aspectos por sobre otros puede asociarse a la disminución de algunos rendimientos pero también a algunas potenciales condiciones ventajosas.

La esquizotipia benigna

De la misma manera que ocurre con la psicopatología severa, la esquizotipia puede relacionarse con disminución de la satisfacción y calidad de vida (Pinikahana et al., 2002). La clásica propensión a la psicosis a la que suele asociarse a la esquizotipia depende del balance de sus componentes. Cuando las puntuaciones de todos sus dominios son elevados, representan un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia (Chapman et al., 1994; Gooding et al., 2005; Kwapil et al., 2013; Mason et al., 2004). Este estado de riesgo parece estar vinculado más a los aspectos negativos ya que las experiencias de tipo psicótico que predominan en los casos positivos suponen un riesgo menor de desencadenamiento de la enfermedad (Hatzimanolis et al., 2017; Zammit et al., 2014), siendo posible, además, que puedan, de algún modo, ofrecer alguna ventaja (Abu-Akel et al., 2017; Jackson, 1997).

Las características esquizotípicas negativas parecen estar más vinculadas al espectro de la esquizofrenia, mientras que las características positivas podrían corresponder a otra dotación genética (Heron et al., 2003; Torgersen et al., 2002) pudiendo, de acuerdo al tipo predominante de características esquizotípicas, ofrecer un elemento semiológico que colabore en la diferenciación entre trastorno bipolar y esquizofrenia.

Estas “esquizotipias benignas” de elevadas puntuaciones en ítems positivos, como experiencias y pensamientos inusuales con, simultáneamente aspectos negativos, cognitivos y de desorganización bajos, se asocian al hecho que esas experiencias ligadas a la productividad psicótica sean vivenciadas como gratificantes y/o enriquecedoras (Mhor et al., 2015). Es posible que algunos atributos favorables, como el bienestar subjetivo y el buen funcionamiento cognitivo ligado a la creatividad, sean fenómenos emergentes relacionados con rasgos esquizotípicos que podrían contribuir a enriquecer las experiencias y el rendimiento humanos (Claridge, 1994).

En este punto puede suceder algo similar a lo que ocurre con la idea de la vulnerabilidad compartida entre el espectro bipolar y algunos procesos valiosos como la creatividad o la capacidad de liderazgo (Akiskal & Akiskal, 2007; Andreasen & Powers, 1975; Greenwood, 2016) incluida la hipótesis de su la conservación del rasgo por razones evolutivas (Akiskal & Akiskal, 2005; Akiskal et al., 2007).

Las experiencias y pensamientos inusuales que caracterizan a la esquizotipia positiva, dentro de un marco cognitivo adaptativo y adecuado, pueden viabilizar los rasgos vinculados a la psicosis de manera placentera, provechosa y saludable (Mhor et al., 2015), entre ellas niveles más elevados e intensos de experiencias perceptivas e imágenes visuales alteradas (Rock et al., 2008).

La repercusión subjetiva de estas experiencias se vincula con una organización cognitiva que les asigna determinado valor y un significado personal (Farias et al., 2005) “personas con creencias peculiares como curación por fe, ángeles o percepción extrasensorial, consideran estos aspectos como destacados y, a través de ellos, mejoran su comprensión del mundo y de sí mismos” (Tyler et al., 2004) y, además, los experimentan sin angustia.

En resumen, las características esquizotípicas positivas, más aún si no son acompañadas de elevados rasgos negativos y/o desorganizados, podrían representar un esquizotipo saludable que se beneficia de las experiencias inusuales integrándolas en un marco

cognitivo coherente (Claridge, 2007; Goulding, 2004; McCreery & Claridge, 2002; Schofield et al., 2006).

Por el contrario, altos valores de rasgos esquizotípicos negativos y desorganizados llevan a transitar esa experiencias con angustia (Schofield & Claridge, 2007) y a un menor bienestar general y salud mental (Mhor et al., 2015) y constituyen el territorio de riesgo para la aparición de esquizofrenia (Kwapil et al., 2013).

Esquizotipia y trastorno bipolar

El trastorno bipolar es un trastorno afectivo caracterizado por episodios crónicos recurrentes de manía (o hipomanía) y depresión, que en sus formas graves pueden presentarse con síntomas psicóticos, como alucinaciones o delirios (Carvalho et al., 2020; Weissman et al., 1996). Esta compleja condición a menudo se ve agravada por la presencia de una o más comorbilidades, además de una serie de factores clínicos de larga duración de la enfermedad (Weissman et al., 1996; Altamura et al., 2015).

Si bien es un cuadro fundamentalmente relacionado con variaciones en la afectividad, a menudo presenta síntomas de la esfera de la psicosis, sobre todo en los episodios maníacos (Weissman et al., 1996). Más de la mitad de los pacientes con trastorno bipolar, exhiben síntomas psicóticos durante los episodios del estado de ánimo (Dunayevich et al., 2018). Además, la co-ocurrencia de otras condiciones psiquiátricas y clínicas se observa con mucha frecuencia (Altamura et al., 2014; Altamura et al., 2010; Crump et al., 2013; Eaton et al., 1996; Kessler et al., 1994; McIntyre et al., 2004; McIntyre & Calabrese, 2019). Por lo tanto, los rasgos esquizotípicos pueden también estar presentes en pacientes con trastorno bipolar (Abu-Akel et al., 2017; Heron et al., 2003; Mahon et al., 2013), más aún si se tiene en cuenta que existe una superposición entre las dimensiones relativas al trastorno bipolar con el espectro de la esquizofrenia (Carroll & Owen, 2009; Laursen et al., 2009; Lichtenstein et al., 2014; Moller, 2003; Murria et al., 2004).

De hecho, algunos estudios muestran elevados índices de esquizotipia en muestras de pacientes con trastorno bipolar (Heron et al., 2003; Rossi & Danelluzzo, 2002; Savitz et al., 2009) y, además, contrario a la concepción habitual, la evolución longitudinal de estos rasgos podría conducir menos hacia un trastorno psicótico que hacía un trastorno afectivo (Chapman et al., 1994).

Si bien es posible la presencia de estos rasgos en poblaciones de pacientes con trastorno bipolar, su

prevalencia parece ser menor que en la esquizofrenia (Heron et al., 2003; Pica et al., 1990).

Mientras que el funcionamiento está disminuido en personas con esquizofrenia (Fu et al., 2017) y también con trastorno esquizotípico de la personalidad (Henry et al., 2008; Skodol et al., 2002), la asociación de estos rasgos en pacientes con trastorno bipolar podría asociarse a mejoras en el funcionamiento global (Abu-Akel et al., 2016).

La presencia de características comunes a los pacientes del espectro bipolar y a aquellos con elevados registros de esquizotipia positiva promueve la idea de que ambas poblaciones podrían representar una expresión fenotípica particular de la psicopatología que es consecuente con la noción de que las formas más severas de los trastornos afectivos (psicosis afectivas) y de la esquizotipia (esquizotipia negativa y desorganizada) presentan un efecto negativo y que las áreas menos extremas de ambas dimensiones son las relacionadas con la posibilidad de vincularse a atributos positivos.

Las características esquizotípicas pueden hallarse en una gama de situaciones clínicas que van desde su presencia en poblaciones sin psicopatología hasta el extremo de los pacientes que padecen esquizofrenia, pasando por los trastornos de la personalidad. En todos ellos estos rasgos pueden ser indicadores de disminución o deterioro. En cambio, la existencia de rasgos de esquizotipia en pacientes con trastorno bipolar podría significar algún tipo de sinergia que conduzca a mejoras en algunos aspectos, tales como la creatividad o mejoras el funcionamiento global.

Creatividad, trastornos afectivos y esquizotipia

Los vínculos de la creatividad establecida con patologías psiquiátricas se estudian desde hace tiempo, principalmente con los trastornos afectivos y en particular con el trastorno bipolar (Akiskal, 2007). Desde el punto de vista evolutivo, se ha sugerido que la creatividad, entre otros atributos positivos, es la razón por la cual estos cuadros no han sido objeto de selección natural y persisten con prevalencia invariable (Greenwood, 2017; Greenwood, 2020). No obstante, los índices de creatividad más significativos no se encuentran específicamente en los pacientes que padecen categorías mayores de los trastornos, como el TB I y II, sino en formas suaves como los temperamentos afectivos y en familiares de primer grado de los pacientes, por lo cual es necesario un abordaje dimensional de la psicopatología y la noción de espectro bipolar (Greenwood, 2020; Richards et al., 2007).

Es posible que la creatividad y el trastorno bipolar tengan una base genética común con una heredabilidad poligénica concordante con la hipótesis de que el aumento de la carga puede otorgar beneficios hasta un umbral a partir del cual se comienzan a perder esas ventajas y se empieza a manifestar patología (Richards R, et al 1988). En este marco, lo que se expresa fenotípicamente es una serie de rasgos afectivos, temperamentales y cognitivos que son comunes a ambas poblaciones, pacientes del espectro bipolar y personas con características creativas (Akiskal et al., 2007; Greenwood, 2020).

Pero la relación de creatividad y psicopatología ha encontrado, aunque en menor medida que en los trastornos afectivos, un desarrollo fuera de ellos. Numerosos estudios confirman la relación entre creatividad y esquizotipia, principalmente su forma positiva (Barrantes-Vidal, 2004; Claridge & McDonald, 2009).

Al igual, que en los trastornos afectivos, esto podría estar mediado por una serie de características cognitivas (estilo cognitivo) donde destacan el pensamiento divergente y resolución de problemas a través de opciones novedosas (Folley & Park, 2005; Gianotti et al., 2001; Jones et al., 2011). Otras de esas características son la capacidad de apertura, la sobreinclusión (*overinclusion*) y la desinhibición cognitiva (Andreasen & Powers, 1974; Greenwood, 2020) puesto que estos rasgos cognitivos se describen también en personalidades con rasgos esquizotípicos (Miller & Chapman, 1983; Mohr et al., 2001). La propia creatividad como variable se vincula también con altos índices de esquizotipia (Abraham, 2014; Kinney et al., 2010).

Además del estilo cognitivo, la propia afectividad podría ofrecer un espacio común para la interacción entre trastornos afectivos y esquizotipia. En individuos con rasgos positivos de esquizotipia el temperamento afectivo podría ligarse al aumento de los potenciales creativos (Claridge & Blakey, 2009; Miller & Tal, 2007).

En resumen, el espacio entre creatividad y psicopatología podría no limitarse exclusivamente a los trastornos afectivos. Los rasgos esquizotípicos (positivos) pueden ofrecer igualmente un terreno fértil para la aparición de características creativas y utilizarían, de la misma manera, una matriz cognitiva y temperamental común a ambas condiciones.

Conclusiones

La esquizotipia puede ser considerada una serie de rasgos de la personalidad duraderos que involucran experiencias inusuales, desorganización cognitiva, anhedonia introvertida e inconformidad impulsiva

que ha sido tradicionalmente ligada a la esquizofrenia, otorgándole sólo diferencias cuantitativas y considerándola una transición hacia ella.

Esta vinculación sesgó la investigación en desmedro de su presencia en otras circunstancias, como los trastornos afectivos, desatendiendo la similitud fenomenológica y la superposición sintomática que se observa entre esquizofrenia y trastorno bipolar y presencia de psicosis en ambos cuadros.

El balance de los componentes de la esquizotipia determina el tipo de la repercusión sobre el sujeto. Mientras que puntuaciones elevadas en todos sus dominios, positivo, negativo y desorganizado (o bien la predominancia de estos últimos) conducen a la elevación del riesgo de esquizofrenia, la prevalencia del dominio positivo de experiencias y pensamientos inusuales, supone un riesgo menor, cuando no una asociación a mayor bienestar subjetivo y a características enriquecedoras, configurando la denominada esquizotipia benigna o positiva.

Parte de la dimensión esquizotípica se sitúa por fuera de los procesos psicopatológicos, es decir, en población sin enfermedades psiquiátricas. Estos rasgos, además de no señalar un proceso necesariamente anormal, pueden formar parte de estados de salud en el sentido pleno del término y asociarse a algunos rendimientos elevados, como la presencia de características creativas.

Por lo tanto, los rasgos esquizotípicos, históricamente vinculados a la esquizofrenia y, como tal, ligados a una irremediable connotación ominosa, en realidad, señalan más bien una propensión hacia una psicosis funcional, cuando no representan una serie de manifestaciones que enriquecen la vida de los sujetos y que se viven sin malestar o angustia.

El trastorno bipolar es una condición donde las comorbilidades y los síntomas psicóticos son comunes. En ese sentido, se observan con frecuencia índices elevados de esquizotipia entre su población de pacientes.

La creatividad ha sido largamente emparentada con el trastorno bipolar. Pero numerosos estudios confirman también su relación con la esquizotipia, principalmente su forma positiva.

Esta asociación entre cualidades creativas y trastornos psiquiátricos podría estar mediada por una serie de características cognitivas, afectivas y temperamentales comunes a ambas dimensiones (el espectro bipolar y la esquizotipia), por lo tanto, su ocurrencia en simultáneo, lejos de ser una comorbilidad que lleva al deterioro, podría representar un fenotipo que coopere en la aparición de rasgos valiosos, entre ellos, aquellos que forman parte de la materia prima de los procesos creativos.

Conflictos de intereses: el autor declara no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Abbott, G. R., Do, M., Byrne, L. K. (2012). Diminished subjective well-being in schizotypy is more than just negative affect. *Pers Individ Dif*, 52:914–918.
- Abraham, A. (2014). Is there an inverted-U relationship between creativity and psychopathology? *Frontiers in psychology*, 5, 750. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00750>
- Abu-Akel, A., Clark, J., Perry, A., Wood, S. J., Forty, L., Craddock, N., Jones, I., Gordon-Smith, K., Jones, L. (2017). Autistic and schizotypal traits and global functioning in bipolar I disorder. *J. Affect. Disord*, 207(3), 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.059>
- Akiskal, K. K., Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J. Affect. Disord*, 85(1-2), 231-39. [doi: 10.1016/j.jad.2004.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.002)
- Akiskal, H. S., Akiskal, K. K. (2007). In search of Aristotle: temperament, human nature, melancholia, creativity and eminence. *J. Affect Disord*, 100(1-3), 1-6. [doi:10.1016/j.jad.2007.04.013](https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.04.013)
- Altamura, A. C., Buoli, M., & Pozzoli, S. (2014). Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(1), 21–36. <https://doi.org/10.1111/pcn.12089>
- Altamura, A. C., Buoli, M., Caldiroli, A., Caron, L., Cumerlato Melter, C., Dobreá, C., Cigliobianco, M., & Zanelli Quarantini, F. (2015). Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *J. Affect. Disord*, 182, 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.024>
- Altamura, A. C., Dell’Osso, B., Berlin, H. A., Buoli, M., Bassetti, R., & Mundo, E. (2010). Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 260(5), 385–391. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0085-2>
- Andreasen, N. J., & Powers, P. S. (1975). Creativity and psychosis. An examination of conceptual style. *Archives of general psychiatry*, 32(1), 70–73. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1975.01760190072008>
- Andreasen, N. J., & Powers, P. S. (1974). Overinclusive thinking in mania and schizophrenia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 125, 452–456. <https://doi.org/10.1192/bjp.125.5.452>
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*, 5ª Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría.
- Barrantes-Vidal, N. (2004). Creativity & madness revisited from current psychological perspectives. *J Conscious Stud*. 11(3-4), 58-78.
- Batey, M., Furnham, A. (2008). The relationship between measures of creativity and schizotypy. *Personal Individ Differ*. 45:816–21. [doi:10.1016/j.paid.2008.08.014](https://doi.org/10.1016/j.paid.2008.08.014)
- Boden, M. T., Berenbaum, H., Topper, M. (2012). Intuition, affect, and peculiar beliefs. *Personal Individ Differ*, 52(7), 845–848. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/j.paid.2012.01.016>
- Burch, G. S., Pavelis, C., Hemsley, D. R., & Corr, P. J. (2006). Schizotypy and creativity in visual artists. *British journal of psychology (London, England: 1953)*, 97(Pt 2), 177–190. <https://doi.org/10.1348/000712605X60030>
- Burton, C. Z., Ryan, K. A., Kamali, M., Marshall, D. F., Harrington, G., McInnis, M. G., & Tso, I. F. (2018). Psychosis in bipolar disorder: Does it represent a more “severe” illness?. *Bipolar disorders*, 20(1), 18–26. <https://doi.org/10.1111/bdi.12527>
- Carroll, L. S., & Owen, M. J. (2009). Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder. *Genome medicine*, 1(10), 102. <https://doi.org/10.1186/gm102>
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar Disorder. *The New England journal of medicine*, 383(1), 58-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
- Chapman, L. J. (1983). Continued word association in hypothetically psychosis-prone college students. *J Abnorm Psychol*; 92:468–478.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., Kwapil, T. R., Eckblad, M., & Zinser, M. C. (1994). Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *Journal of abnormal psychology*, 103(2), 171–183. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.103.2.171>
- Claridge, G. (1985). *Origins of Mental Illness: Temperament, Deviance and Disorder*. Blackwell.
- Claridge, G., Blakey, S. (2009). Schizotypy and affective temperament: relationships with divergent thinking and creativity styles. *Pers Individ Dif*, 46:820–826.
- Claridge, G., McDonald, A. (2009). An investigation into the relationships between convergent and divergent thinking, schizotypy, and autistic traits. *Pers Individ Dif*, 46:794–799.
- Claridge G. (1994). Single indicator of risk for schizophrenia: probable fact or likely myth? *Schizophrenia bulletin*, 20(1), 151–168. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.1.151>
- Claridge, G. (1997) Theoretical background and issues. En G. Claridge (Ed.) *Schizotypy: Implications for Illness and Health* (pp. 3-18). Oxford University Press.
- Claridge, G., McCreery, C., Mason, O., Bentall, R., Boyle, G., Slade, P., & Popplewell, D. (1996). The factor structure of “schizotypal” traits: a large replication study. *The British journal of clinical psychology*, 35(1), 103–115. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1996.tb01166.x>
- Cohen, A. S., & Davis, T. E., 3rd. (2009). Quality of life across the schizotypy spectrum: findings from a large nonclinical adult sample. *Comprehensive psychiatry*, 50(5), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.compsych.2008.11.002>
- Coughlan, H., Humphries, N., Clarke, M. C., Healy, C., & Cannon, M. (2021). Psychotic-like experiences? Trajectories and typologies of hallucinations and delusions from early adolescence to early adulthood in a population-based sample of Irish youth. *Irish journal of psychological medicine*, 1–16. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/ipm.2021.31>
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA psychiatry*, 70(9), 931–939. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- Debbané, M., & Mohr, C. (2015). Integration and development in schizotypy research: an introduction to the special supplement. *Schizophrenia bulletin*, 41 Suppl 2(Suppl 2), S363–S365. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv003>
- Dunayevich, E., & Keck, P. E., Jr (2000). Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. *Current psychiatry reports*, 2(4), 286–290. <https://doi.org/10.1007/s11920-000-0069-4>
- Eaton, W. W., Armenian, H., Gallo, J., Pratt, L., & Ford, D. E. (1996). Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes care*, 19(10), 1097–1102. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.10.1097>
- Ettinger, U., Meyhöfer, I., Steffens, M., Wagner, M., & Koutsouleris, N. (2014). Genetics, cognition, and neurobiology of schizotypal personality: a review of the overlap with schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 5, 18. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00018>
- Ettinger, U., Mohr, C., Gooding, D. C., Cohen, A. S., Rapp, A., Haenschel, C., & Park, S. (2015). Cognition and brain function in schizotypy: a selective review. *Schizophrenia bulletin*, 41 Suppl 2(Suppl 2), S417–S426. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu190>
- Eysenck, H. J. (1952). *The Scientific Study of Personality*. Routledge & K. Paul.
- Farias, M., Claridge, G., Lalljee, M. (2005). Personality and cognitive predictors of new age practices and beliefs. *Pers Individ Dif*, 39:979-989.

- Folley, B. S., & Park, S. (2005). Verbal creativity and schizotypal personality in relation to prefrontal hemispheric laterality: a behavioral and near-infrared optical imaging study. *Schizophrenia research*, 80(2-3), 271-282. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.06.016>
- Fu, S., Czajkowski, N., Rund, B. R., & Torgalsboen, A. K. (2017). The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 190, 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.002>[Gianotti](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.002),
- L. R., Mohr, C., Pizzagalli, D., Lehmann, D., & Brugger, P. (2001). Associative processing and paranormal belief. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 55(6), 595-603. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00911.x>
- Gooding, D. C., Tallent, K. A., & Matts, C. W. (2005). Clinical status of at-risk individuals 5 years later: further validation of the psychometric high-risk strategy. *Journal of abnormal psychology*, 114(1), 170-175. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.1.170>
- Goulding, A. (2004). Schizotypy models in relation to subjective health and paranormal beliefs and experiences. *Personality and Individual Differences*, 37, 157-167. [doi: 10.1016/j.paid.2003.08.008](https://doi.org/10.1016/j.paid.2003.08.008).
- Grant, P., Kuepper, Y., Mueller, E. A., Wielpuetz, C., Mason, O., & Henning, J. (2013). Dopaminergic foundations of schizotypy as measured by the German version of the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) - a suitable endophenotype of schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. [doi:10.3389/fnhum.2013.00001](https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00001)
- Grant, P. (2015). Is Schizotypy per se a Suitable Endophenotype of Schizophrenia? - Do Not Forget to Distinguish Positive from Negative Facets. *Frontiers in psychiatry*, 6, 143. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00143>
- Grant, P., Green, M. J., & Mason, O. J. (2018). Models of Schizotypy: The Importance of Conceptual Clarity. *Schizophrenia bulletin*, 44(suppl_2), S556-S563. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby012>
- Green, M. J., Williams, L. M. (1999). Schizotypy and creativity as effects of reduced cognitive inhibition. *Personal Individ Differ*, 27, 263-276. [doi: 10.1016/S0191-8869\(98\)00238-4](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00238-4)
- Greenwood T. A. (2017). Positive Traits in the Bipolar Spectrum: The Space between Madness and Genius. *Molecular neuropsychiatry*, 2(4), 198-212. <https://doi.org/10.1159/000452416>
- Greenwood, T. A. (2020). Creativity and Bipolar Disorder: A Shared Genetic Vulnerability. *Annu Rev Clin Psychol*. 7(16), 239-264. [doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095449](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095449). Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040337.
- Hatzimanolis, A., Avramopoulos, D., Arking, D. E., Moes, A., Bhatnagar, P., Lencz, T., Malhotra, A. K., Giakoumaki, S. G., Roussos, P., Smyrnis, N., Bitsios, P., & Stefanis, N. C. (2018). Stress-Dependent Association Between Polygenic Risk for Schizophrenia and Schizotypal Traits in Young Army Recruits. *Schizophrenia bulletin*, 44(2), 338-347. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx074>
- Henry, J. D., Bailey, P. E., & Rendell, P. G. (2008). Empathy, social functioning and schizotypy. *Psychiatry Res*, 160(1), 15-22.
- Heron, J., Jones, I., Williams, J., Owen, M. J., Craddock, N., & Jones, L. A. (2003). Self-reported schizotypy and bipolar disorder: demonstration of a lack of specificity of the Kings Schizotypy Questionnaire. *Schizophr Res*, 65(2-3), 153-158.
- Horan, W. P., Brown, S. A., & Blanchard, J. J. (2007). Social anhedonia and schizotypy: the contribution of individual differences in affective traits, stress, and coping. *Psychiatry research*, 149(1-3), 147-156. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.06.002>
- Jackson, M. (1997). Benign schizotypy? The case of spiritual experience. En G. Claridge (Ed.) *Schizotypy: Implications for Illness and Health* (pp. 227-250). Oxford University Press.
- Jones, T., Caulfield, L., Wilkinson, D., & Weller, L. (2011). The relationship between non clinical schizotypy and hand edness on divergent and convergent creative problem-solving tasks. *Creat Res J*, 23(3), 222-228. [doi: 10.1080/10400419.2011.595964](https://doi.org/10.1080/10400419.2011.595964)
- Kendell, R. E., & Brockington, I. F. (1980). The identification of disease entities and the relationship between schizophrenic and affective psychoses. *British journal of psychiatry*, 137(4), 324-331. <https://doi.org/10.1192/bjp.137.4.324>
- Kendler, K. S., & Diehl, S. R. (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia bulletin*, 19(2), 261-285. <https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.261>
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 51(1), 8-19. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
- Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., & Schulsinger, F. (1971). Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *American journal of psychiatry*, 128(3), 302-306. <https://doi.org/10.1176/ajp.128.3.302>
- Kinney, D. K., Richards, R., Lowing, P. A., LeBlanc, D., & Zimbalist, M. E. (2001). Creativity in offspring of schizophrenic and control parents: An adoption study. *Creativity Research Journal*, 13(1), 17-25. https://doi.org/10.1207/S15326934CRJ1301_3
- Kwapil, T. R., & Barrantes-Vidal, N. (2015). Schizotypy: looking back and moving forward. *Schizophrenia bulletin*, 41 Suppl 2(Suppl 2), S366-S373. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu186>
- Kwapil, T. R., Gross, G. M., Silvia, P. J., & Barrantes-Vidal, N. (2013). Prediction of psychopathology and functional impairment by positive and negative schizotypy in the Chapmans' ten-year longitudinal study. *Journal of abnormal psychology*, 122(3), 807-815. <https://doi.org/10.1037/a0033759>
- Laursen, T. M., Agerbo, E., & Pedersen, C. B. (2009). Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index. *Journal of clinical psychiatry*, 70(10), 1432-1438. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04807>
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet (London, England)*, 373(9659), 234-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60072-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60072-6)
- Mahon, K., Perez-Rodriguez, M. M., Gunawardane, N., Burdick, K. E. (2013). Dimensional endophenotypes in bipolar disorder: affective dysregulation and psychosis proneness. *J Affect Disord*, 151(2), 695-701. [doi: 10.1016/j.jad.2013.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.003).
- Mason, O., Claridge, G., Jackson, G. (1995). New scales for the assessment of schizotypy. *Personality and Individual Differences*, 18(1), 7-13. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(94\)00132-C](https://doi.org/10.1016/0191-8869(94)00132-C).
- Mason, O., Startup, M., Halpin, S., Schall, U., Conrad, A., & Carr, V. (2004). Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. *Schizophrenia research*, 71(2-3), 227-237. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.04.006>
- Mason, O., Linney, Y., & Claridge, G. (2005). Short scales for measuring schizotypy. *Schizophrenia research*, 78(2-3), 293-296. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.06.020>
- Mason, O., & Claridge, G. (2006). The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE): further description and extended norms. *Schizophrenia research*, 82(2-3), 203-211. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.12.845>
- Mason, O. J. (2015). The assessment of schizotypy and its clinical relevance. *Schizophrenia bulletin*, 41 Suppl 2(Suppl 2), S374-S385. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu194>
- McCreery, Ch. & Claridge, G. (2002). Healthy schizotypy: the case of out-of-the-body experiences. *Personality and Individual Differences*. 32. 141-154.
- McIntyre, R. S., & Calabrese, J. R. (2019). Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Current medical research and opinion*, 35(11), 1993-2005. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1636017>

- McIntyre, R. S., Konarski, J. Z., Yatham, L. N. (2004). Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Human psychopharmacology*, 19(6), 369–386. <https://doi.org/10.1002/hup.612>
- Meehl, P. E. (1962). Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*, 17(12), 827–838. <https://doi.org/10.1037/h0041029>
- Meehl, P. E. (1990). Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia. *Journal of Personality Disorders*, 4(1), 1-99. <https://doi.org/10.1521/pedi.1990.4.1.1>
- Miller, G. F., & Tal, I. R. (2007). Schizotypy versus openness and intelligence as predictors of creativity. *Schizophrenia research*, 93(1-3), 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.007>
- Mohr, C., Graves, R. E., Gianotti, L. R., Pizzagalli, D., & Brugger, P. (2001). Loose but normal: a semantic association study. *Journal of psycholinguistic research*, 30(5), 475–483. <https://doi.org/10.1023/a:1010461429079>
- Mohr, C., & Claridge, G. (2015). Schizotypy--do not worry, it is not all worrisome. *Schizophrenia bulletin*, 41 Suppl 2(Suppl 2), S436–S443. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu185>
- Moller, H. J. (2003). Bipolar disorder and schizophrenia: distinct illnesses or a continuum? *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 6, 23-27.
- Morvan, Y., Tibaoui, F., Bourdel, M. C., Lôo, H., Akiskal, K. K., Akiskal, H. S., & Krebs, M. O. (2011). Confirmation of the factorial structure of temperamental autoquestionnaire TEMPS-A in non-clinical young adults and relation to current state of anxiety, depression and to schizotypal traits. *Journal of affective disorders*, 131(1-3), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.008>
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., & McDonald, C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia research*, 71(2-3), 405–416. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.002>
- Nelson, B., Rawlings, D. (2010). Relating schizotypy and personality to the phenomenology of creativity. *Schizophr.Bull.* 36:388–99
- Nettle, D. (2006). Schizotypy and mental health amongst poets, visual artists, and mathematicians. *J Res Personal*, 40(6), 876–90. [doi: 10.1016/j.jrp.2005.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jrp.2005.09.004)
- Nettle, D., & Clegg, H. (2006). Schizotypy, creativity and mating success in humans. *Proceedings Biological sciences*, 273(1586), 611–615. <https://doi.org/10.1098/rspb.2005.3349>
- O'Reilly, T., Dunbar, R., Bentall, R. P. (2001). Schizotypy and creativity: an evolutionary connection? *Personal Individ Differ*, 31:1067–78. [doi: 10.1016/S0191-8869\(00\)00204-X](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00204-X)
- Pica, S., Edwards, J., Jackson, H. J., Bell, R. C., Bates, G. W., & Rudd, R. P. (1990). Personality disorders in recent-onset bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 31(6), 499–510. [https://doi.org/10.1016/0010-440x\(90\)90064-y](https://doi.org/10.1016/0010-440x(90)90064-y)
- Pinikahana, J., Happell, B., Hope, J., & Keks, N. A. (2002). Quality of life in schizophrenia: a review of the literature from 1995 to 2000. *International journal of mental health nursing*, 11(2), 103–111. <https://doi.org/10.1046/j.1440-0979.2002.00233.x>
- Plomin, R., Haworth, C. M., & Davis, O. S. (2009). Common disorders are quantitative traits. *Nature reviews. Genetics*, 10(12), 872–878. <https://doi.org/10.1038/nrg2670>
- Rado, S. (1953). Dynamics and classification of disordered behavior. *American journal of psychiatry*, 110(6), 406–416. <https://doi.org/10.1176/ajp.110.6.406>
- Raine, A. (1991). The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia bulletin*, 17(4), 555–564. <https://doi.org/10.1093/schbul/17.4.555>
- Raine, A. (2006). Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annual review of clinical psychology*, 2, 291–326. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095318>
- Richards, R., Kinney, D. K., Lunde, I., Benet, M., & Merzel, A. P. (1988). Creativity in manic-depressives, cyclothymes, their normal relatives, and control subjects. *Journal of abnormal psychology*, 97(3), 281–288. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.97.3.281>
- Rock, A. J., Abbott, G., Childargushi, H., & Kiehne, M. (2008). The Effect of Shamanic-like Stimulus Conditions and the Cognitive-perceptual Factor of Schizotypy on Phenomenology. *North American Journal of Psychology*, 10, 79-98.
- Rossi, A., & Daneluzzo, E. (2002). Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples. *Schizophrenia research*, 54(1-2), 67–75. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00353-x](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00353-x)
- Sass, L. A. (2001). Schizophrenia, modernism, and the “creative imagination”: on creativity and psychopathology. *Creativity Res J*, 13(1)55-74. https://doi.org/10.1207/S15326934CRJ1301_7
- Savitz, J., Van der Merwe, L., Stein, D., Solms, M., & Ramesar, R. (2009). Neuropsychological status of bipolar I disorder: Impact of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 194(3), 243-251. [doi:10.1192/bjp.bp.108.052001](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.052001)
- Schofield, K., Claridge, G. (2007). Paranormal experiences and mental health: schizotypy as an underlying factor. *Pers Individ Dif*, 43(7), 1908-1916. [doi: 10.1016/j.paid.2007.06.014](https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.06.014)
- Schuldberg, D., French, C., Stone, B. L., & Heberle, J. (1988). Creativity and schizotypal traits. Creativity test scores and perceptual aberration, magical ideation, and impulsive nonconformity. *The Journal of nervous and mental disease*, 176(11), 648–657. <https://doi.org/10.1097/00005053-198811000-00002>
- Schuldberg, D. (2001). Six subclinical spectrum traits in normal creativity. *Creativity Research Journal*, 13(1), 5–16. https://doi.org/10.1207/S15326934CRJ1301_2
- Schürhoff, F., Laguerre, A., Szöke, A., Méary, A., & Leboyer, M. (2005). Schizotypal dimensions: continuity between schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophrenia research*, 80(2-3), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.009>
- Skodol, A. E., Gunderson, J. G., McGlashan, T. H., Dyck, I. R., Stout, R. L., Bender, D. S., Grilo, C. M., Shea, M. T., Zanarini, M. C., Morey, L. C., Sanislow, C. A., & Oldham, J. M. (2002). Functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder. *American journal of psychiatry*, 159(2), 276–283. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.276>
- Torgersen, S., Edvardsen, J., Øien, P. A., Onstad, S., Skre, I., Lygren, S., & Kringle, E. (2002). Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum. *Schizophrenia research*, 54(1-2), 33–38. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00349-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00349-8)
- Tsakanikos, E., Claridge, G. (2005). More words, less words: verbal fluency as a function of ‘positive’ and ‘negative’ schizotypy. *Personal Individ Diff*, 39(4), 705–13. [doi:10.1016/j.paid.2005.02.019](https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.02.019)
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 374(9690), 635-645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60995-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60995-8)
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Lellouch, J., Lépine, J. P., Newman, S. C., Rubio-Stipec, M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., Wittchen, H., & Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*, 276(4), 293–299.
- Woody, E., & Claridge, G. (1977). Psychoticism and thinking. *The British journal of social and clinical psychology*, 16(3), 241–248. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1977.tb00225.x>
- Zammit, S., Hamshere, M., Dwyer, S., Georgiva, L., Timpson, N., Moskvina, V., Richards, A., Evans, D. M., Lewis, G., Jones, P., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2014). A population-based study of genetic variation and psychotic experiences in adolescents. *Schizophrenia bulletin*, 40(6), 1254–1262. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt146>
- Zimbalist, M. E., Harlan, P. (2001). Creativity in offspring of schizophrenic and control parents: an adoption study. *Creat Res J*, 13:17-25.

Música y emocionalidad: efectos de la música sobre el estado de ánimo y la memoria verbal

Music and emotionality: effects of music on mood and verbal memory

Julieta Moltrasio¹, Florencia Dominguez², Verónica Detlefsen³, Wanda Rubinstein^{4,2,1}

Resumen

Los estímulos emocionales son mejor recordados que los estímulos neutros. La música, como estímulo emocional, modula la memoria de estímulos de otra modalidad; puede cambiar el estado de ánimo y generar un mejor recuerdo de material congruente con él (hipótesis de congruencia). El objetivo del presente trabajo es estudiar el efecto de la música activante y relajante sobre la memoria verbal emocional en adultos jóvenes, y analizar el efecto de la congruencia del estado de ánimo sobre el tipo de material recordado. Se les administró una lista de palabras, positivas, negativas y neutras, a 33 adultos. Se utilizó música positiva activante y relajante, o ruido blanco, como tratamiento post-aprendizaje. Se midió el estado de ánimo. Se les tomó una tarea de recuerdo inmediato. Los resultados indicaron un mejor recuerdo de palabras totales y negativas en el recuerdo libre en sujetos expuestos a música activante. La música activante y relajante generó disminución de la ansiedad, en tanto que la condición control generó un aumento de la hostilidad. Estos resultados apoyan la idea de que la música puede ser utilizada como tratamiento para modular recuerdos verbales, aunque no se halló efecto de congruencia con el estado de ánimo.

Palabras clave: Música - Memoria verbal - Congruencia - Estado de ánimo - Emociones.

Abstract

Emotional stimuli are better remembered than neutral stimuli. Music, as an emotional stimulus, modulates memory; it can change the mood and improves memory of material congruent with it (congruence hypothesis).

The aim of this work is to study the effect of activating and relaxing music on emotional verbal memory in young adults, and to analyze the effect of mood congruence on the type of material remembered.

33 adults listened to a list of positive, negative and neutral words. Activating and relaxing positive music, or white noise, was used as a post-learning treatment. Mood was measured. We performed an immediate recall task.

The results indicated better recall of total and negative words in free recall in subjects exposed to activating music. The activating and relaxing music generated a decrease in anxiety, while the control condition generated an increase in hostility. These results support the idea that music can be used as a treatment to modulate verbal memories, although no effect of congruence with mood was found.

Keywords: Music - Verbal memory - Congruence - Mood - Emotions.

RECIBIDO 30/9/2021 - ACEPTADO 3/12/2021

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología, Instituto de Investigaciones. Buenos Aires, Argentina.

²Centro de Investigaciones en Neurociencias y Neuropsicología, Universidad de Palermo. Buenos Aires, Argentina.

³Universidad de Buenos Aires, Facultad de Psicología. Buenos Aires, Argentina.

⁴HIGA "Eva Perón", CONICET, Laboratorio de Deterioro Cognitivo. San Martín, Buenos Aires, Argentina.

Autora de referencia:

Julieta Moltrasio

julietamoltrasio@gmail.com

Lugar de realización del estudio: Instituto de Investigaciones, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

Introducción

La emocionalidad de un estímulo, según el modelo dimensional, puede definirse de acuerdo al nivel de activación o *arousal*, que define al estímulo en términos de cuánta activación o relajación genere en el sujeto; y la valencia, que determina cuán agradable (positivo) o desagradable (negativo) es (Bradley & Lang, 2000; Kensinger & Corkin, 2003). Los estímulos emocionales generan una activación mayor que los estímulos neutros, y modulan los recuerdos (Cahill & McGaugh, 1995; Justel et al., 2013). Es decir, aquellos estímulos que son calificados como activantes, son mejor recordados que los estímulos neutros (Bradley et al., 1992; Cahill et al., 1996).

Diversos estudios utilizaron música, como estímulo emocional (Lundqvist et al., 2009; Kreutz et al., 2008), para modular el recuerdo de estímulos verbales y visuales. La música activante se caracteriza por presentar un tempo rápido, cambios inesperados en la melodía, ritmo e intensidad, y uso de instrumentos de timbres estridentes, mientras que la música relajante se caracteriza por un tempo lento, ritmo repetitivo, cambios esperables en la melodía y uso de instrumentos con timbres cálidos (Chanda & Levitin, 2013; Knight & Rickard, 2001). En cuanto a la valencia, se consideran positivos aquellos extractos compuestos en modo mayor (Vieillard et al., 2008).

Algunos estudios utilizaron música activante (que genera altos niveles de *arousal*) en la etapa de consolidación, como tratamiento post-aprendizaje, para mejorar el recuerdo de estímulos visuales (Justel et al., 2013; Justel et al., 2016). También se utilizó la música para modular el recuerdo de estímulos verbales neutros y emocionales (Judde & Rickard, 2010; Justel et al., 2016; Moltrasio et al., 2020; Rickard et al., 2012). Los resultados sugieren que la música activante mejora el recuerdo de estímulos verbales emocionales, en un recuerdo inmediato (Moltrasio et al., 2020), recuerdo diferido con un intervalo de 30' (Justel et al., 2016) y con un intervalo de una semana (Moltrasio et al., 2020). La música relajante impide que se produzca el efecto de modulación del material emocional verbal (Rickard et al., 2012).

Otros estudios sugieren que la música modifica el estado de ánimo del oyente (Bruner, 1990; Jallais & Gilet, 2010; Martin, 1990; Oetken et al., 2017). La música relajante generaría una disminución de la ansiedad (Knight & Rickard, 2001). Además, el material recordado en cierto estado de ánimo, inducido musicalmente, será congruente con dicho estado de ánimo (Västfjäll, 2001).

Bower (1981) planteó que cada estado de ánimo estaría representado en un nodo perteneciente a una red de cogniciones y recuerdos: cuando el nodo es activado, provoca la evocación de los contenidos mnésicos asociados con el estado de ánimo en cuestión (Martin, 1990). Los estados de ánimo tienden a incrementar la consolidación y la accesibilidad del contenido congruente con él: el material positivo será mejor codificado y posteriormente recordado en estado de ánimo alegre, mientras que el contenido negativo lo será para los estados de ánimo tristes (Mayer et al., 1995). Diversas investigaciones comprobaron la hipótesis de la congruencia del estado de ánimo, utilizando música para inducir el estado de ánimo antes de presentar el estímulo a recordar (Clark & Teasdale, 1985; Mayer et al., 1990; Tesoriero & Rickard, 2012). Otras investigaciones no hallaron evidencia a favor de esta teoría en todos los casos (Knight & Rickard, 2001; Nasby, 1994).

De acuerdo a la hipótesis de congruencia, la música activante de valencia positiva, al generar un estado de ánimo alegre (Västfjäll, 2001; Tesoriero & Rickard, 2012), generará un posterior recuerdo de material positivo (Tesoriero & Rickard, 2012). Sin embargo, en un estudio llevado a cabo por Sheldon, Williams, Harrington, & Otto (Sheldon et al., 2020), utilizaron música para favorecer la evocación de recuerdos autobiográficos, y hallaron que solo el nivel de *arousal*, pero no la valencia, predijo cuán detallados fueron los recuerdos evocados. Además, en un estudio reciente, se halló mejor recuerdo de material negativo con un estímulo musical agradable (positivo) presentado en la etapa de consolidación (Moltrasio et al., 2020), aunque no se midió el efecto de la música sobre el estado de ánimo. No existen estudios que hayan utilizado la música como tratamiento post-aprendizaje y hayan tomado medidas de estado de ánimo para comprobar el efecto de la música sobre este.

El objetivo del presente trabajo es estudiar el efecto de la música activante y relajante sobre la memoria verbal emocional en adultos, y analizar el efecto de la congruencia del estado de ánimo sobre el tipo de material recordado. Partimos de la hipótesis de que se obtendrá un mejor recuerdo con la música activante que con la música relajante y el ruido blanco, y que, además, se verá beneficiado el recuerdo de material positivo, congruente con el estímulo musical.

Metodología

Participantes

Treinta y tres adultos (19 mujeres, 14 hombres) jóvenes entre 23 y 33 años ($M=27,3$ $DE= 3,2$), con más de

12 años de escolaridad ($M= 16,4$ $DE=1, 8$), residentes de la provincia de Buenos Aires.

Se tomaron los siguientes criterios de exclusión: Consumo de sustancias; depresión, medida a través del Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) (Beck et al., 2006); historia de enfermedades psiquiátricas y neurológicas; deterioro cognitivo, evaluado mediante el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein, & McHugh, 1975; Butman et al., 2001); y sujetos con 5 o más años de formación musical.

Instrumentos

Cuestionarios demográficos

Se utilizó un cuestionario de datos personales: edad, escolaridad, consumo de sustancias psicoactivas (café, mate, té, alcohol, cannabis, anfetaminas) y psicofármacos, las horas previas a la evaluación, antecedentes psiquiátricos, enfermedades relevantes, años de educación musical. Además, completaron un Cuestionario de preferencias musicales, que indagaba acerca de géneros musicales predilectos y contacto actual con la música (escuchar, bailar, etc.) (Mercadal-Brotons, & Augé, 2008).

Estado de ánimo

Para evaluar el Estado de ánimo se utilizó la Escala de Valoración del Estado de ánimo (EVEA) (Sanz Fernández, 2001), que contiene 16 ítems, pertenecientes a 4 subescalas: Ansiedad, Hostilidad, Depresión y Alegría. Los sujetos deben puntuar cada ítem (de 1 a 10), de acuerdo a cómo se sienten en ese preciso momento. Esta escala ha sido utilizada en estudios que aplican estímulos musicales para inducir estados de ánimo (Sanz Fernández, 2001; Castro, 2018; Romero, 2018).

Memoria verbal emocional

Se utilizó una lista de 40 palabras, tomadas de la versión en español del *Affective Norms for English Norms* (ANEW) (Bradley & Lang, 1999; Redondo et al., 2007), balanceadas por frecuencia y familiaridad. Se seleccionaron 20 palabras neutras (Media de *arousal* = 4,9), 10 palabras negativas (Media de *arousal* = 6,24) y 10 positivas (Media de *arousal* = 6,27). Estas mismas palabras habían sido utilizadas en un estudio previo (Moltrasio et al., 2020).

Grilla de calificación de las palabras del ANEW

Para la calificación de los estímulos verbales se utilizó una grilla de emocionalidad, de acuerdo al nivel de *arousal*. El nivel de *arousal* oscilaba entre 1 y 5, siendo 1= nada de activación, 2= poca activación, 3= moderada activación, 4= mucha activación y 5= muchísima activación.

Tratamiento

Los estímulos utilizados como tratamiento post-aprendizaje fueron: música activante agradable (positiva), música relajante agradable y ruido blanco. Éste último ha sido utilizado como condición control en estudios de modulación de la memoria (Justel & Rubinstein, 2013; Rickard et al., 2012). Como estímulo activante se utilizó la Sinfonía de Haydn Joseph No. 70, Re Mayor, utilizada previamente para inducir emociones positivas (Kreutz et al., 2008), y como tratamiento post-aprendizaje en estudios de modulación de la memoria (Justel & Rubinstein, 2013; Justel et al., 2016). Para la música relajante, el canon en Re mayor de Pachelbel, utilizada previamente para reducción de la ansiedad (Knight, & Rickard, 2001), y como tratamiento musical en estudios de modulación de la memoria (Justel et al., 2016). Ambos estímulos musicales buscan inducir un estado de ánimo positivo (alegría), y, en el caso del estímulo relajante, reducción de la ansiedad.

Procedimiento

Utilizamos un procedimiento similar a un estudio anterior (Moltrasio et al., 2020), aunque sin utilizar un recuerdo diferido, y tomando una medida de estado de ánimo antes de la presentación de las palabras, y una después de la música.

Primero se les solicitó a los sujetos que firmaran un consentimiento informado. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado a los fines de esta investigación. Se administró al total de los participantes las escalas y tests de exclusión: BDI-II y MMSE, seguido de cuestionarios de datos personales y preferencias musicales, y la Escala de Valoración de Estado de Ánimo (EVEA). A continuación, se leyó una lista de palabras en voz alta, en un orden aleatorio. Luego de escuchar cada palabra, cada participante debía puntuar de acuerdo al nivel de *arousal* (grilla de calificación de las palabras).

Inmediatamente después de escuchar la lista de palabras, fueron expuestos a 3' de música o ruido blanco, de acuerdo al tratamiento correspondiente: 11 sujetos fueron expuestos a ruido blanco, 11 a música activante y 11 a música relajante. Fueron asignados aleatoriamente a cada condición. Se utilizaron auriculares para presentar los estímulos, y fue solicitado que prestaran atención únicamente a la pieza musical o ruido blanco. Luego, completaron nuevamente la EVEA. Después, debían evocar libremente la mayor cantidad de palabras de la lista.

Análisis estadístico

Se utilizó análisis de varianza (ANOVA) para las comparaciones intra-grupo. Para analizar los datos de edad y escolaridad se realizó un ANOVA de una vía, siendo Tratamiento el factor intersujeto. Para evaluar la variable de *arousal* se empleó un ANOVA de medidas repetidas (MR), siendo Tratamiento el factor intersujeto y la media de activación para cada tipo de palabra la MR.

Para analizar el efecto de la música sobre el estado de ánimo, se realizó un ANOVA MR, siendo las medidas pre y post (EVEA pre y EVEA post) el factor intrasujeto, y el Tratamiento (activante, relajante o ruido blanco), el factor intersujeto. Se realizó este análisis por cada sub-escala del EVEA (alegría, ansiedad, hostilidad, depresión) por separado.

Se ponderaron los puntajes brutos de recuerdo inmediato de cada sujeto, ya que las palabras neutras totales eran el doble (20 palabras) que las palabras negativas y positivas totales (10, respectivamente). Se procedió dividiendo la cantidad recordada sobre el total de palabras (10 para las negativas y 10 para las positivas, y 20 para las neutras). Luego se realizó un ANOVA MR, siendo Tratamiento el factor intersujeto y la ponderación de palabras (para cada tipo de palabra) recordadas la MR. El p valor se fijó en 0,05 y se calculó el Eta cuadrado parcial (η^2p) para estimar el tamaño del efecto.

El programa utilizado para el análisis estadístico fue el *Statistical Package for the Social Sciences* (IBM SPSS Statistics 25).

Resultados

Datos sociodemográficos

No se hallaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a edad, $F(2, 32) = 0,402$, $p = 0,673$; ni escolaridad, $F(2, 32) = 0,249$, $p = 0,781$.

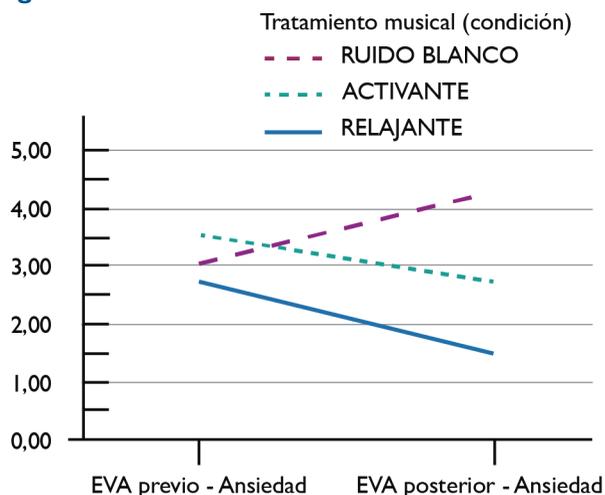
En relación al *arousal*, se halló un efecto significativo del factor Palabra $F(2, 29) = 100,811$, $p < 0,0001$, $\eta^2p = 0,771$. El análisis post-hoc determinó que las palabras positivas ($M = 4,1$, $DE = 0,4$) y negativas ($M = 4$, $DE =$

0,8) fueron calificadas por los sujetos como más activantes que las palabras neutras ($M = 2,4$, $DE = 0,4$), pero no difirieron entre sí.

Estado de ánimo

El ANOVA MR aplicado a Depresión y Alegría, no halló ningún efecto ($F(2, 30) = 0,964$, $p > 0,334$, $F(2, 30) = 0,163$, $p > 0,689$). Se halló un efecto significativo de la interacción pre-post x Tratamiento $F(2, 30) = 6,864$, $p < 0,005$, $\eta^2p = 0,337$ en el ANOVA MR aplicado a Ansiedad. El análisis post-hoc indicó una disminución significativa de la ansiedad en el grupo expuesto a música relajante. La *figura 1* muestra una disminución de la ansiedad en el grupo expuesto a música relajante y un aumento en el grupo expuesto a Ruido Blanco, aunque ésta no fue significativa.

Figura 1.



También se halló un efecto significativo en la subescala de Hostilidad, a nivel intragrupo (pre-post) $F(2,30) = 4,334$, $p = 0,046$, $\eta^2p = 0,126$, siendo mayor la media de Hostilidad post-tratamiento en todos los grupos. También resultó significativa la interacción pre-post x Tratamiento $F(2,30) = 10,717$, $p < 0,0001$, $\eta^2p = 0,417$. El análisis post-hoc indicó un aumento de la hostilidad en el grupo expuesto a Ruido Blanco (ver *Tabla 1*).

Tabla 1. Medidas de EVEA

	ANSIEDAD		DEPRESIÓN		ALEGRÍA		HOSTILIDAD	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
RB	3	4,1	1,7	1,5	7,4	6,5	1	3,3*
ACT	3,6	2,7	1,8	1,3	6,2	6,5	1,6	1,2
REL	2,8	1,8*	1,8	1,9	6,7	6,88	1,3	1

Media de EVEA pre y post tratamiento

* Se halló una diferencia significativa entre las medidas pre y post tratamiento

Recuerdo inmediato

El ANOVA MR arrojó un efecto significativo del factor Condición $F(2,29) = 6,750$, $p > 0,05$, $\eta^2 p = 0,310$; Palabra $F(2, 29) = 29,016$, $p < 0,0001$, $\eta^2 p = 0,492$; y de la interacción de Palabra x Condición $F(4, 60) = 3,898$, $p = 0,007$, $\eta^2 p = 0,206$. Los análisis post hoc en relación al factor Condición indicaron que el grupo Activante recordó mayor cantidad de palabras que los grupos Ruido Blanco y Relajante, quienes no difirieron entre sí. Los análisis posteriores en relación al tipo de palabra mostraron que las palabras negativas fueron mayormente recordadas que las positivas, y éstas a su vez que las neutras, en los tres grupos. Al analizar la interacción Palabra x Condición, se halló lo siguiente: los grupos no difirieron entre sí en relación a las palabras positivas y neutras; y el grupo Activante recordó mayor cantidad de palabras negativas que los otros dos grupos (quienes no difirieron entre sí). Los resultados se muestran en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Puntajes ponderados

	Recuerdo inmediato ponderado		
	Positivas	Negativas	Neutras
RB	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,1
ACT	0,4 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,3 ± 0,2
REL	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1

Medias y desvíos de puntajes ponderados de palabras negativas, positivas y neutras, ponderando los puntajes

Discusión

El objetivo del presente trabajo fue estudiar el efecto de la música activante y relajante sobre la memoria verbal emocional en adultos, y analizar el efecto de la congruencia del estado de ánimo sobre el tipo de material recordado. Los resultados indican que la música modula recuerdos, tanto emocionales como neutros, comprobando la primera hipótesis propuesta. Sin embargo, no se halló el efecto de congruencia esperado, ya que el grupo expuesto a música activante recordó mayor cantidad de palabras negativas y neutras, pero no de positivas.

Estudios previos indican que la activación emocional generada por la música incide en el recuerdo de material verbal, en la etapa de consolidación (Díaz Abrahan & Justel, 2020). Algunos estudios sugieren que es la música activante la que modula los recuerdos (Justel et al., 2016; Rickard et al., 2012), concordando con nuestros hallazgos. Si bien la música relajante también mejoró los recuerdos de estímulos emocio-

nales verbales (Moltrasio et al., 2020), no fue registrado en el presente estudio.

Cabe destacar que hubo mayor recuerdo de palabras negativas que positivas en las diversas condiciones. Esto no puede explicarse por los niveles de *arousal* despertados por éstas, ya que las palabras negativas y positivas activaron a los sujetos por igual. Es decir, consideramos que fue la valencia de los estímulos y no el *arousal* lo que determinó su mejor recuerdo. Este sesgo negativo del recuerdo había sido previamente reportado en adultos jóvenes (Ochsner, 2000). Además, se ha observado un aumento del procesamiento sensorial durante la codificación de material verbal negativo, relacionado con un mejor recuerdo posterior (Mickley & Kensinger, 2008). Por otro lado, características individuales de personalidad, tales como alto neuroticismo, se asocia a mejor recuerdo de material negativo (Bradley, 1992; Rusting, 1999).

La música generó cambios en el estado de ánimo de los sujetos, aunque sólo se produjeron efectos en la reducción de la ansiedad con las condiciones musicales, y no hubo diferencias entre ellas. Sin embargo, esto se tradujo en un mejor recuerdo de palabras sólo para la condición Activante. El ruido blanco, que se suponía que actuaría como estímulo neutro, generó mayor hostilidad en los participantes (incluso comparado con los otros dos grupos). La reducción de la ansiedad utilizando música había sido previamente reportada (Bellier et al., 2020; Kühlmann et al., 2018), e incluso una mejora en la performance de profesionales expuestos a música relajante (Bellier et al., 2020). Es decir, la reducción de la ansiedad causada por la música pudo haber contribuido al mejor recuerdo del material. Cabe destacar, sin embargo, que la música relajante también produjo disminución de la ansiedad, pero no una mejora en el recuerdo.

Muchos estudios que utilizan música para inducir estados de ánimo le solicitan a los sujetos que se “sumerjan” en el estado de ánimo del estímulo musical, y esta diferencia podría haber causado que no en todos los casos se obtenga la inducción de estado de ánimo deseada (Clark, & Teasdale, 1985; Martin, 1990; Oetken et al., 2017). Por otro lado, los estímulos musicales utilizados en el presente estudio difieren en *arousal*, y las medidas utilizadas para medir estado de ánimo, no evaluaron el nivel general de activación del sujeto como en otro estudio (Jallais, & Gilet, 2010). Por lo tanto, pudo haberse subestimado la diferencia en el estado de ánimo provocada por los diferentes estímulos musicales.

La hipótesis de congruencia no se vio apoyada en este estudio: los sujetos expuestos a música activante recordaron mayor cantidad de palabras negativas y totales que los otros dos, pero no se hallaron diferencias en las medidas de estado de ánimo pre y post-tratamiento en este grupo. Por otro lado, el estímulo de ruido blanco generó mayor hostilidad en los sujetos que las otras dos condiciones. Los sujetos expuestos a esta condición recordaron más palabras negativas que neutras. Estos resultados irían parcialmente en línea con la hipótesis de congruencia (Martin, 1990; Bower, 1981). Sin embargo, hubo un mejor recuerdo total de palabras negativas en todas las condiciones, con lo cual este efecto no fue específico para la condición de ruido blanco.

Los resultados contradictorios podrían explicarse, en principio, por el procedimiento utilizado. Los estudios que comprobaron la hipótesis de congruencia, en su mayoría, inducen el estado de ánimo antes de presentar el material a recordar (Tesoriero & Rickard, 2012; Lewis et al., 2005). Se ha sugerido que la hipótesis de que la música modula los recuerdos debido a la activación emocional que produce, independientemente de la valencia de la misma, se ajusta mejor a los procedimientos que utilizan la música como tratamiento post-aprendizaje (Tesoriero & Rickard, 2012). Además, algunos estudios utilizan mayores tiempos de exposición a la música para cambiar el estado anímico (Västfjäll, 2001). Los estados anímicos pueden ser el resultado de diversos eventos y, mientras una pieza musical breve puede activar respuestas emocionales intensas, probablemente un extracto musical debería ser más largo para producir un efecto en el estado de ánimo (Garrido et al., 2017).

Por otro lado, los adjetivos y palabras autorreferenciales muestran mayor congruencia que los sustantivos con la inducción de estado de ánimo utilizando música (Clark & Teasdale, 1985; Knight et al., 2002), y las palabras empleadas en el presente estudio eran sustantivos. Como fue expuesto, algunas diferencias de personalidad podrían explicar la ausencia de congruencia. Otro factor asociado a la ausencia de congruencia es la dificultad de los sujetos para mantenerse o ser conscientes de sus propios estados anímicos ("mood repair") (Tesoriero & Rickard, 2012). También se observó ausencia de congruencia en hombres, comparados con mujeres (Mayer et al., 1990), aunque nuestra muestra consistió mayormente de mujeres.

Dentro de las limitaciones halladas en el presente estudio se encuentra el hecho de que se haya utilizado solamente música con valencia positiva. Sumando una condición con música de valencia negativa y ac-

tivante, podría explorarse si hay congruencia con el recuerdo de material negativo, y determinar si es el *arousal* del estímulo musical (independientemente de la valencia) lo que genera un mejor recuerdo. Por otro lado, el número de sujetos en cada grupo de nuestra muestra es pequeño.

En conclusión, nuestros hallazgos van en línea con estudios anteriores, que explican la modulación de los recuerdos en la etapa de consolidación, utilizando material emocionalmente activante. La música generó un mejor recuerdo de material verbal, tanto emocional como neutro. No se halló evidencia a favor de la hipótesis de congruencia. Es decir, hallamos evidencia a favor de la utilización de la música como moduladora de los recuerdos no congruentes con su valencia, destacando la importancia del *arousal* del estímulo musical. Estos resultados hallados en adultos jóvenes, permiten pensar el papel de la música como moduladora de la memoria. Futuras investigaciones podrían aplicar protocolos similares en poblaciones de músicos, a fin de explorar si la música modula de manera diferente el estado de ánimo y si esto influye en el tipo de material a recordar. Por otro lado, podría pensarse su aplicación experimental y eventualmente terapéutica, en patologías psiquiátricas y neurológicas que afecten los recuerdos emocionales, a fin de modular (aumentando o disminuyendo) los mismos.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de intereses. El presente trabajo se realizó en el marco de la beca doctoral UBACyT 20220170100038BA, enmarcada en el subsidio UBA 20020170100282BA.

Referencias bibliográficas

- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (2006). *BDI-II-Inventario de Depresión de Beck*. Paidós.
- Bellier, A., Secheresse, T., Stoeckle, A., Dols, A. M., & Chaffanjon, P. C. (2020). Impact of Background Music on Medical Student Anxiety and Performance During Anatomical Dissections: A Cluster Randomized Interventional Trial. *Anatomical sciences education*, 13(4), 427–435. <https://doi.org/10.1002/ase.1918>
- Bower, G. H. (1981). Mood and memory. *The American psychologist*, 36(2), 129–148. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.36.2.129>
- Bradley, M. M., Greenwald, M. K., Petry, M. C., & Lang, P. J. (1992). Remembering pictures: Pleasure and arousal in memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 18(2), 379–390. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.18.2.379>
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1999). Affective norms for English words (ANEW): Instruction manual and affective ratings. *Technical report C-1, the center for research in psychophysiology*.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). Measuring emotion: Behavior, feeling, and physiology. In R. D. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive neuroscience of emotion* (pp. 242–276). Oxford University Press.
- Bruner, G.C. (1990). Music, mood, and marketing. *Journal of marketing*, 54(4), 94–104. [doi:10.2307/1251762](https://doi.org/10.2307/1251762)

- Butman, J., Arizaga, R., Harris, P., Drake, M., Baumann, D., De Pascale, A., et al. (2001). El "Mini Mental State Examination" en Español. Normas para Buenos Aires. *Rev Neurol Arg*, 26(1), 11-5.
- Cahill, L., & McGaugh, J. L. (1995). A novel demonstration of enhanced memory associated with emotional arousal. *Consciousness and cognition*, 4(4), 410-21. doi: 10.1006/ccog.1995.1048
- Cahill, L., Haier, R. J., Fallon, J., Alkire, M. T., Tang, C., Keator, D., et al. (1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(15), 8016-21. doi: 10.1073/pnas.93.15.8016
- Clark, D. M., & Teasdale, J. D. (1985). Constraints on the effects of mood on memory. *Journal of personality and social psychology*, 48(6), 1595.
- Castro, C. (2018, 29-31 de Agosto). *Uso de la música como estrategia de afrontamiento para la regulación emocional en adultos jóvenes*. XX Congreso Argentino de Neuropsiquiatría y Neurociencia Cognitiva, Buenos Aires, Argentina.
- Chanda, M. L., & Levitin, D. J. (2013). The neurochemistry of music. *Trends in cognitive sciences*, 17(4), 179-93.
- Díaz Abraham, V. M., & Justel, N. (2020). Uso de la música para modular la memoria: Una revisión sistemática. *Revista Iberoamericana De Psicología*, 12(2), 39-50. <https://doi.org/10.33881/2027-1786.rip.12204>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Garrido, S., Bangert, D., & Schubert, E. (2017). Mood induction studies : distinguishing between emotional response and long-term mood impacts of music. In *SAGE Research Methods Cases. Part 2* (pp. 1-14). <https://doi.org/10.4135/9781473974760>
- Jallais, C., & Gilet, A-L. (2010). Inducing changes in arousal and valence: Comparison of two mood induction procedures. *Behavior research methods*, 42(1), 318-25. <https://doi.org/10.3758/BRM.42.1.318>
- Judde, S., & Rickard, N. (2010). The effect of post-learning presentation of music on long-term word-list retention. *Neurobiology of learning and memory*, 94(1), 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.03.002>
- Justel, N., Psyrdellis, M., Ruetti, E. (2013). Modulación de la memoria emocional: una revisión de los principales factores que afectan los recuerdos. *Suma psicológica*, 20(2), 163-74. doi: 10.14349/sumapsi2013.1276
- Justel, N., & Rubinstein, W. Y. (2013). La exposición a la música favorece la consolidación de los recuerdos. *Boletín de Psicología*, (109),73-83.
- Justel, N., O'Connor, J., Rubinstein, W. (2015). Modulación de la memoria emocional a través de la música en adultos mayores: Un estudio preliminar. *Interdisciplinaria*, 32(2), 247-59.
- Justel, N., Diaz Abraham, V., Castro, C., Rubinstein, W. (2016). Efecto de la música sobre la memoria emocional verbal. *Anuario de Investigaciones*, 21.
- Kensinger, E.A., & Corkin S. (2003). Memory enhancement for emotional words: Are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Memory & cognition*, 31(8), 1169-80. doi: 10.3758/bf03195800.
- Knight, W. E., & Rickard, N. S. (2001). Relaxing music prevents stress-induced increases in subjective anxiety, systolic blood pressure, and heart rate in healthy males and females. *Journal of music therapy*, 38(4), 254-272. <https://doi.org/10.1093/jmt/38.4.254>
- Knight, B.G., Maines, M.L., & Robinson, G.S. (2002). The effects of sad mood on memory in older adults: A test of the mood congruence effect. *Psychology and aging*. 17(4): 653.
- Kreutz, G., Ott, U., Teichmann D., Osawa .P, Vaitl D. (2008). Using music to induce emotions: Influences of musical preference and absorption. *Psychology of music*, 36(1), 101-26. doi:10.1177/0305735607082623
- Kühlmann, A., de Rooij, A., Kroese, L. F., van Dijk, M., Hunink, M., & Jeekel, J. (2018). Meta-analysis evaluating music interventions for anxiety and pain in surgery. *The British journal of surgery*, 105(7), 773-783. <https://doi.org/10.1002/bjs.10853>
- Lewis, P. A., Critchley, H. D., Smith, A. P., & Dolan, R. J. (2005). Brain mechanisms for mood congruent memory facilitation. *NeuroImage*, 25(4), 1214-1223. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.053>
- Lundqvist, L.-O., Carlsson, F., Hilmersson, P., & Juslin, P. N. (2009). Emotional responses to music: Experience, expression, and physiology. *Psychology of Music*, 37(1), 61-90. <https://doi.org/10.1177/0305735607086048>
- Martin, M. (1990). On the induction of mood. *Clinical Psychology Review*, 10(6), 669-97.
- Mayer, J. D., Gayle, M., Meehan, M. E., & Haarman, A-K. (1990). Toward better specification of the mood-congruency effect in recall. *Journal of Experimental Social Psychology*, 26(6), 465-80. <https://doi.org/10.1177/10298649020050S107>
- Mayer, J. D., McCormick, L. J., & Strong, S. E. (1995). Mood-congruent memory and natural mood: New evidence. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 21(7), 736-46.
- Mercadal-Brotos, M., & Augé, P.M. (2008). *Manual de musicoterapia en geriatría y demencias*: Monsa-Prayma.
- Mickley, K. R., & Kensinger, E. A. (2008). Emotional valence influences the neural correlates associated with remembering and knowing. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 8(2), 143-152. <https://doi.org/10.3758/cabn.8.2.143>
- Moltrasio, J., Mora, M. J., Justel, N., Roncero, B. S., Politis, D. G., Rubinstein, W. (2020). Modulación de la memoria verbal con música activante y relajante. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 14(3), 112-120.
- Nasby, W. (1994). Moderators of mood-congruent encoding: Self-/other-reference and affirmative/nonaffirmative judgement. *Cognition & Emotion*, 8(3), 259-78. doi: 10.1080/0269939408408941
- Ochsner, K. N. (2000). Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *Journal of experimental psychology. General*, 129(2), 242-261. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.129.2.242>
- Oetken, S., Pauly, K. D., Gur, R. C., Schneider, F., Habel, U., & Pohl, A. (2017). Don't worry, be happy - Neural correlates of the influence of musically induced mood on self-evaluation. *Neuropsychologia*, 100, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.010>
- Redondo, J., Fraga, I., Padrón, I., & Comesaña, M. (2007). The Spanish adaptation of ANEW (affective norms for English words). *Behavior research methods*, 39(3), 600-5. doi:10.3758/BF03193031
- Rickard, N. S., Wong, W. W., & Velik, L. (2012). Relaxing music counters heightened consolidation of emotional memory. *Neurobiology of learning and memory*, 97(2), 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.12.005>
- Romero, C. J. R. (2018). *Musicoterapia, habla y estado de ánimo*. Areté, 18(1), 13-21.
- Sanz Fernández, J. (2001). Un instrumento para evaluar la eficacia de los procedimientos de inducción de estado de ánimo: la "Escala de Valoración del Estado de Ánimo" (EVEA). *Análisis y modificación de conducta*, 27(111):71-110. <http://www.uhu.es/publicaciones/ojs/index.php/amc/index>
- Rusting, C. L. (1999). Interactive effects of personality and mood on emotion-congruent memory and judgment. *Journal of Personality and Social Psychology*, 77(5), 1073-1086. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.77.5.1073>
- Sheldon, S., Williams, K., Harrington, S., & Otto, A. R. (2020). Emotional cue effects on accessing and elaborating upon autobiographical memories. *Cognition*, 198, 104217. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2020.104217>
- Tesoriero, M., & Rickard, N. S. (2012). Music-enhanced recall: An effect of mood congruence, emotion arousal or emotion function? *Musicae Scientiae*, 16(3), 340-56. doi:10.1177/1029864912459046
- Västfjäll, D. (2001). Emotion induction through music: A review of the musical mood induction procedure. *Musicae Scientiae*, 5(1_suppl): 173-211.
- Vieillard, S., Peretz, I., Gosselin, N., Khalfa, S., Gagnon, L., & Bouchard, B. (2008). Happy, sad, scary and peaceful musical excerpts for research on emotions. *Cognition & Emotion*, 22(4), 720-52. doi:10.1080/0269930701503567

Impacto psicosocial del ataque cerebral en pacientes jóvenes: una complicación frecuente y habitualmente sub-diagnosticada

Long-term Psychosocial impact in young stroke survivors: a frequent but often under diagnosed complication

Aníbal Sebastián Chertcoff¹, Julieta Quiroga Narváez², Miguel Ángel Saucedo¹, Lucrecia Bando¹, Luciana León Cejas¹, Claudia Uribe Roca¹, Manuel María Fernández Pardal¹, Ricardo Reisin¹, Pablo Bonardo³

Resumen

Introducción: Un 15% del total de los ataques cerebrovasculares ocurren en pacientes jóvenes, afectando a los mismos en los momentos más productivos de sus vidas. Actualmente la información disponible (particularmente en Latinoamérica) sobre las consecuencias psicosociales a largo plazo, y la repercusión de las mismas en las actividades de la vida diaria de los pacientes jóvenes con ataque cerebral, son muy limitadas. Por lo tanto el objetivo de nuestro estudio fue analizar el impacto funcional de los aspectos psicosociales en este grupo particular de pacientes. **Material y Métodos:** Se administró un Inventario de depresión de Beck a pacientes ambulatorios con accidente cerebrovascular isquémico entre 16 y 55 años de edad en dos centros de Argentina; se compararon las siguientes variables en individuos deprimidos y no deprimidos: NIHSS, Rankin Score modificado, Mini-Mental State Examination, Índice de Barthel, así como variables clínico-demográficas. Una puntuación del Inventario de depresión de Beck BDI superior a 10 se consideró depresión. **Resultados:** Se incluyeron 34 pacientes con infarto cerebral, el 67% (n = 23) fueron mujeres. La edad media: 45,53 ± 9,78 años (rango: 21-59), 11 pacientes (33%) presentaron depresión; 50% de la población no pudo continuar su actividad laboral habitual y 15% se divorció o se separó de su pareja luego del evento vascular. La tasa de recurrencia de ataque cerebral fue de 0,03%. **Conclusiones:** Se observó una elevada proporción de pacientes con síntomas depresivos al momento de la evaluación, y cabe resaltar que en la mayoría los síntomas de depresión no habían sido reconocidos y los pacientes se encontraban sub-tratados. Así mismo la depresión se prolongó de manera persistente luego de varios años de ocurrido el evento cerebrovascular. Asimismo, una proporción no menor de pacientes no pudo re-insertarse en su actividad laboral habitual y el evento vascular también impactó de manera importante en sus relaciones afectivas, particularmente en su vida en pareja. El tratamiento y acompañamiento, teniendo en cuenta la expectativa a largo plazo en estos enfermos, deben ser tenidos en cuenta y ofrecidos a estos pacientes con el objetivo de alcanzar la más alta calidad de recuperación posible luego del ataque cerebrovascular.

Palabras clave: Depresión - Ataque cerebral - Psicosocial - Ataque cerebral en jóvenes - Infarto cerebral.

Abstract

Introduction: Approximately 15% of all strokes occur in young patients, affecting them in the most productive years of their lives. Currently, there is limited information (particularly in Latin America) regarding the long-term psychosocial consequences of stroke in young patients. Therefore, the objective of our study was to analyze the functional impact

RECIBIDO 12/8/2021 - ACEPTADO 8/11/2021

¹Médica/o neuróloga/o. Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Médica neuróloga. Servicio de Neurología, Hospital "Guillermo Rawson", San Juan, Argentina.

³Doctor en Medicina. Médico neurólogo, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Autor de referencia:

Pablo Bonardo

pablobonardo@hotmail.com

Lugar de realización del estudio: Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

of stroke in this group of patients, regarding both cognitive and psychosocial aspects. **Material and Methods:** A Beck Depression Inventory (BDI) was administered to outpatients with ischemic stroke between 16 and 55 years of age in two centers of Argentina. The following variables were compared in depressed and non-depressed individuals: NIHSS, modified Rankin Score, Mini-Mental State Examination, Barthel Index, as well as clinical-demographic variables. A BDI score greater than 10 was considered as marker of depression. **Results:** Thirty-four patients with cerebral infarction were included, 67% ($n = 23$) were women, mean age: 45.53 ± 9.78 years (range: 21-59). Eleven patients (33%) had depression; 50% of the population was unable to continue with their previous job and 15% divorced or separated from their partner after the vascular event. The stroke recurrence rate was 0.03%. **Conclusions:** A high proportion of patients with depressive symptoms was observed. It should be noted that, in the majority, symptoms of depression had not been recognized and the patients were under-treated. Likewise, depression spread persistently after several years of the cerebrovascular event. Likewise, a significant proportion of patients were not able to re-insert themselves into their usual work activity. Moreover, stroke also had an important impact on their affective relationships. Treatment of depression after stroke should be particularly considered in these individuals due to their long-term survival, and should be offered to achieve the highest possible quality of recovery after stroke.

Keywords: Depression - Stroke - Psychosocial - Stroke in young individuals - Brain infarct.

Introducción

Aproximadamente el 15% de todos los ataques cerebrovasculares que se presentan por primera vez afectan a pacientes jóvenes, y la incidencia estimada en esta población (de 16 a 55 años) es de 9 a 14 cada 100000 personas (Singhal et al., 2013); es mayor en hombres que en mujeres y aumenta significativamente con cada década de la vida. Además, la evidencia reciente sugiere que la ocurrencia del ataque cerebrovascular isquémico en esta población joven estaría en aumento (Kittner et al., 1998). A pesar de ser relativamente infrecuente, genera un alto impacto social y económico ya que las secuelas neurológicas sufridas afectan a las personas en los momentos más productivos de sus vidas en comparación con los eventos vasculares ocurridos en adultos mayores (Singhal et al., 2013).

En los escasos estudios que han evaluado las consecuencias psicológicas y sociales del ataque cerebrovascular en pacientes en edad laboral, más allá de describirse las dificultades en el retorno a su trabajo, existen algunas evidencias del impacto negativo en otros matices relacionados con la participación social del enfermo, incluidos los efectos en detrimento de su vida familiar, de sus necesidades financieras insatisfechas y en el deterioro de su vida sexual (Daniel et al., 2009).

Entre los aspectos muchas veces subestimados en los pacientes jóvenes con ataque cerebral se destaca la presencia de trastornos psiquiátricos y especialmente la depresión; siendo éste considerado como el más relevante por su mayor incidencia. Los enfermos que han sufrido un evento vascular cerebral tendrían

el doble de probabilidades de desarrollar depresión en comparación con la población general (Elkind, 2009; Hackett et al., 2005). Se ha descrito la presencia de síntomas depresivos en 28 a 46% de los pacientes jóvenes con ataque cerebral luego de un periodo de seguimiento de 6 a 12 años (Ayerbe et al., 2013). La existencia de estos síntomas tendrían un gran impacto en el proceso de recuperación y en la vida diaria del paciente luego del evento vascular (Kappelle et al., 1994; Naess et al., 2005; Waje-Andreassen et al., 2013).

El regreso al trabajo de un joven después del ataque cerebral es un determinante importante de la satisfacción con la vida (Roding et al., 2010; Vestling et al., 2003), e incluso es una necesidad para muchas personas a fin de sustentarse económicamente. Además de las implicancias personales para los pacientes, la incapacidad de volver al trabajo impone una carga económica para la sociedad en general, debido a la pérdida de años productivos de empleo (Persson et al., 2012). Sin embargo, solo unos pocos estudios han abordado este tema, y la información disponible hasta la fecha indica que aproximadamente el 50 al 80% de los pacientes con ataques cerebrovasculares regresaron a trabajar después de un seguimiento máximo de 4 años (Andersen et al., 2012; Glozier et al., 2008; Hannerz et al., 2011; Hofgren et al., 2007; Trygged et al., 2011).

En nuestro conocimiento, hasta el presente no se han realizado estudios en Argentina que hayan evaluado el impacto psicosocial en la población joven con ataque cerebral, como así como tampoco en Latinoamérica y la información a nivel mundial es también escasa y no concluyente.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal en el que se evaluó a todos los pacientes con antecedentes de infarto cerebrovascular en seguimiento ambulatorio en dos centros médicos de Argentina, el Hospital Británico de Buenos Aires y el Hospital "Guillermo Rawson", de la provincia de San Juan. Se evaluó la presencia de depresión a partir de un instrumento validado, estandarizado y auto-administrado (*Beck Depresión Inventory*, BDI) (Berg et al., 2009), se administró el test de Folstein (*Mini-Mental State Examination*) (Folstein et al., 1975) para la evaluación de las funciones cognitivas. Se clasificó el grado de discapacidad del paciente de acuerdo al índice de Barthel (Wade, 1987) y a la escala de Rankin modificada (Van Swieten et al., 1988) y se obtuvieron variables clínico-demográficas a partir de un cuestionario y el análisis de la historia clínica. Este trabajo contó con la aprobación del comité de ética y revisión institucional del Hospital Británico de Buenos Aires. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar.

Para el análisis se incluyeron pacientes adultos jóvenes (entre 16 y 55 años) con antecedentes de un infarto cerebral confirmado por un estudio de neuroimagen como resonancia magnética de cerebro y/o tomografía computada. Se excluyeron aquellos pacientes con ataque isquémico transitorio, y aquellos con alteraciones en la comunicación que impidieran la realización de los cuestionarios administrados (ej.: disminución severa en el nivel de la conciencia, afasia severa, trastornos cognitivos graves), o que no pudieran concurrir a la entrevista por su grado de discapacidad.

Definición de depresión y grado de severidad

Se consideró depresión cuando el paciente presentó cualquier valor mayor o igual a 10 puntos en la escala BDI, si el paciente había sido previamente diagnosticado de depresión en la historia clínica o si se encontraba en tratamiento antidepressivo. Asimismo, se consideró como no-deprimidos a los individuos con un BDI entre 0-9. En cuanto a la severidad de la depresión, los rangos de BDI fueron los siguientes: leve 10-18, moderada 19-29 y severa mayor a 30. Se consideró que los pacientes con resultados de BDI entre 5-9 puntos presentaban síntomas depresivos menores.

Variables a analizar y su definición

1. Edad al momento del ataque cerebral y la edad al momento de realización del cuestionario.

2. Años de escolaridad, sexo, estado civil (casado, soltero o divorciado) según lo referido por el paciente.

3. Antecedentes:

- Tabaquismo previo o actual, definido como el consumo de al menos un cigarrillo diario durante un transcurso de un año referido por el paciente o registrado en la historia clínica.
- Hipertensión arterial, definida como si fue diagnosticada previamente por un médico, reportada en la historia clínica o si el paciente se encontrara en tratamiento con una droga antihipertensiva.
- Dislipemia, definida como si fue diagnosticada por un médico previamente o reportada en la historia clínica o si el paciente se hallara en tratamiento con una droga hipolipemiente.
- Diabetes, definida como si fue diagnosticada por un médico previamente, reportada en la historia clínica o si el paciente se encuentra en tratamiento con una droga hipoglucemiante.
- Enfermedad coronaria, definida como si fue diagnosticada por un médico previamente o reportada en la historia clínica.
- Antecedente de ataque cerebral previo, definido como si fue diagnosticado por un médico previamente o reportado en la historia clínica.
- Enfermedad psiquiátrica previa o actual, definida como trastorno psiquiátrico mayor referido por el paciente con necesidad de tratamiento psiquiátrico o seguimiento por especialista de salud mental y/o consignada en la historia clínica.
- Duelo reciente, definido como la presencia de fallecimiento en los últimos 3 meses de un familiar próximo o de una persona significativa de acuerdo a la valoración del paciente.
- Tratamiento antidepressivo o estabilizador del ánimo previo o actual, definido como referido por el paciente o consignado en la historia clínica.

Se clasificó al subtipo etiológico del evento cerebrovascular de acuerdo a la clasificación de TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype Classification*) (Adams et al., 1993). Se evaluó la lateralización de la lesión vascular aguda (izquierda, derecha o bilateral) según como fue consignado en la historia clínica. La severidad del ataque cerebral al momento del ingreso hospitalario definido por el valor en puntos de la escala NIHSS (Domínguez et al., 2006) y recurrencia del mismo. La discapacidad neurológica al momento de realización de la evaluación definida según el valor de la escala de Rankin modificada y según el valor del índice de Barthel.

Se analizó el compromiso de las funciones cognitivas de acuerdo al resultado de MMSE según las siguientes categorías: sin compromiso ($> 0 = 25$) leve (20-24), moderado (11-20) o severo (0-10) (en puntos, variable cuantitativa discreta).

Se indagó la existencia de cambio de actividad laboral definida como si el paciente no se encontraba realizando la misma actividad laboral que realizaba previamente al ictus cerebral porque se halla desocupado o ha debido modificar su trabajo producto del ataque cerebral. Su relación de pareja, donde se consideró que existió una separación o ruptura luego del ataque cerebrovascular si el paciente se divorció o se separó de una pareja significativa de acuerdo a la valoración del enfermo.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se analizaron como media y desvío estándar y las variables categóricas como porcentajes. Se desarrolló un análisis bivariado comparando las características demográficas y clínicas de los pacientes que desarrollaron o no depresión. La comparación de variables continuas se realizó con test de student o Mann Whitney según distribución y las variables categóricas con el test de Chi cuadrado. Las correlaciones se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Características clínico-demográficas de la población

Se incluyeron 34 pacientes, el 67% ($n=23$) fueron mujeres y la edad media de la población al momento del ataque cerebrovascular era de $41,76 \pm 9,28$ años (rango: 17-55). La edad al momento de completar el cuestionario de depresión fue de $45,53 \pm 9,78$ años (rango: 21-59). El tiempo transcurrido entre el evento cerebrovascular índice y la realización del BDI fue de 3,8 años (rango: 0,06-14 años). La escolaridad media de la población fue de $13,9 \pm 3,23$ años (rango: 7-21 años) y la media de MMSE fue de $29,03 \pm 1,29$ (rango: 25-30). El valor medio de la escala BDI fue de $7,47 \pm 5,90$ puntos (rango: 0-23).

La frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular fue: tabaquismo 44% ($n = 15$), hipertensión arterial 20% ($n = 7$), dislipemia 20% ($n = 7$) y diabetes mellitus 11% ($n = 4$). En cuanto al subtipo etiológico del ataque cerebral: el 35% ($n = 12$) de los eventos fue secundario a otras causas determinadas (ej.: disección carotídea, trombosis venosa, etc.), en el 29% ($n = 10$)

de los casos no se pudo determinar la causa del ataque cerebral, el 17% ($n = 6$) fue de causa cardioembólica, el 14% ($n = 5$) fue por oclusión de pequeño vaso (infarto lacunar) y el 2% ($n = 1$) fue debido a enfermedad aterosclerótica de gran vaso.

En cuanto a los antecedentes psiquiátricos de la población, un 14% ($n = 5$) presentaba historia previa de depresión y un 5% ($n = 2$) de trastorno de pánico. Al momento de la administración del cuestionario de depresión un 14% ($n = 5$) se encontraba atravesando un duelo reciente. El 2% ($n = 1$) de la población se encontraba recibiendo tratamiento con fármacos antidepresivos. El 50% ($n=17$) de las lesiones afectaron el lado izquierdo del cerebro, el 38% ($n=13$) el derecho y en 11% ($n=4$) las lesiones fueron bilaterales. En relación al grado de severidad del ataque cerebral y de discapacidad, la media de NIHSS al ingreso hospitalario fue: $6,68 \pm 8,23$ puntos (rango: 0-31), el mRS medio fue de $1,03 \pm 1,17$ (rango: 0-4), el índice de Barthel promedio fue de $95,15 \pm 12,68$ (rango: 35-100). En cuanto al estado civil, el 52% ($n=18$) se encontraba casado, el 32% ($n = 11$) soltero y el 14% ($n = 5$) divorciado.

Un resumen de las principales características clínico-demográficas de la población se describe en la *Tabla 1*.

Prevalencia de depresión

Once pacientes (33%) de la muestra presentaban depresión. La misma fue de grado leve en 9 de los casos y moderada en 2. No hubo casos de depresión severa. El único sujeto que presentó 2 eventos cerebrovasculares no se encontraba deprimido al momento de la evaluación.

La frecuencia de depresión en relación al tiempo transcurrido desde el evento cerebrovascular hasta la evaluación fue: 33% en pacientes con menos de 1 año de evolución, 35% el intervalo de 1 a 5 años y 37% en aquellos pacientes con más de 5 años de transcurrido el evento vascular.

La comparación entre los pacientes deprimidos con aquellos que no presentaron síntomas de la misma se resume en la *Tabla 2*. Se observó un incremento en la proporción de pacientes del sexo femenino, una mayor frecuencia de ruptura de relación de parejas y un mayor grado de déficit neurológico medido en las diferentes escalas de discapacidad en el grupo con depresión pero carente de significancia estadística; y solo existieron diferencias significativas en relación a un mayor consumo de tabaco en aquellos pacientes del grupo con depresión (*ver Tabla 2*).

Tabla 1. Características clínico-demográficas de 34 pacientes jóvenes con infarto cerebral

Variable	n (%) o media \pm SEM (rango)
Edad al ACV (años)	41,76 \pm 1,593 (17-55)
Edad al cuestionario (años)	45,53 \pm 1,679 (21-59)
Educación (años)	13,94 \pm 0,555 (7-21)
Mujer	23 (67,6)
Estado civil	
Casado	18 (53)
Soltero	11 (32,3)
Divorciado	5 (14,7)
Factores de riesgo	
Tabaquismo	15 (44,1)
Hipertensión arterial	7 (20,6)
Dislipemia	8 (23,5)
Diabetes mellitus	4 (11,8)
Otros antecedentes	
Enfermedad coronaria	2 (5,9)
ACV previo	1 (2,9)
Antecedentes psiquiátricos	
Depresión	5 (2)
Duelo reciente	5 (14,7)
Uso de antidepresivos	1 (2,9)
Regreso al trabajo habitual	17 (50)
Separación de la pareja	5 (14,7)
NIHSS	6,68 \pm 1,412 (0-31)
mRS	1,03 \pm 0,199 (0-4)
Índice de Barthel	95,15 \pm 2,145 (35-100)
MMSE	29,03 \pm 0,219 (25-30)
BDI	7,47 \pm 0,999 (0-23)

ACV: ataque cerebral; NIHSS: *National Institutes of Stroke Scale*; mRS: *modified Rankin Scale*; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; BDI: *Beck Depression Inventory*.

La distribución de los diferentes subtipos de eventos cerebrovasculares según la clasificación de TOAST fue la siguiente: en los sujetos deprimidos 27% correspondió a otras causas determinadas, 27% eran indeterminados, 18% cardioembólicos, 18% lacunares y 9% fueron secundarios a aterosclerosis de gran vaso.

En los individuos no-deprimidos la distribución fue la siguiente: 39% fueron de otra causa determinada, 30% indeterminados, 17% cardioembólicos y 13% lacunares.

No hubo diferencias en la frecuencia de depresión en los sujetos con historia previa de depresión o ansiedad comparando con los individuos sin antecedentes psiquiátricos (33% vs 32%). Únicamente el 36% (n = 4) de los sujetos deprimidos se encontraba casado, el 45% (n = 5) era soltero y el 18% (n = 2) divorciado. En cambio, el 60% (n = 14) de los individuos no-deprimidos estaba en pareja al momento de la evaluación, el 26% (n = 6) era soltero y el 13% (n = 3) estaba divorciado. Por otra parte, al analizar la tasa de depresión de acuerdo al estado civil, el 22% (n = 4) de los sujetos casados se deprimió, el 45% (n = 5) de los solteros y el 40% (n = 2) de los divorciados.

No se observó correlación en relación al grado de depresión y el déficit neurológico (BDI versus NIHSS) (coeficiente de correlación: -0,008, p=0,96), así como tampoco entre el puntaje de la escala de Beck y el valor del índice de Barthel (coeficiente de correlación: 0,21, p=0,22) (Figura 1).

Impacto laboral, familiar y recurrencia del evento cerebrovascular isquémico

El 50% de la población no pudo continuar con su actividad laboral habitual, pudiendo estar desocupado al momento de la evaluación o teniendo que haber modificado su ocupación por actividades de menor exigencia o responsabilidad. Una comparación entre sujetos deprimidos y no deprimidos no mostró diferencias en cuanto a esta variable entre ambos grupos (54% vs 47%).

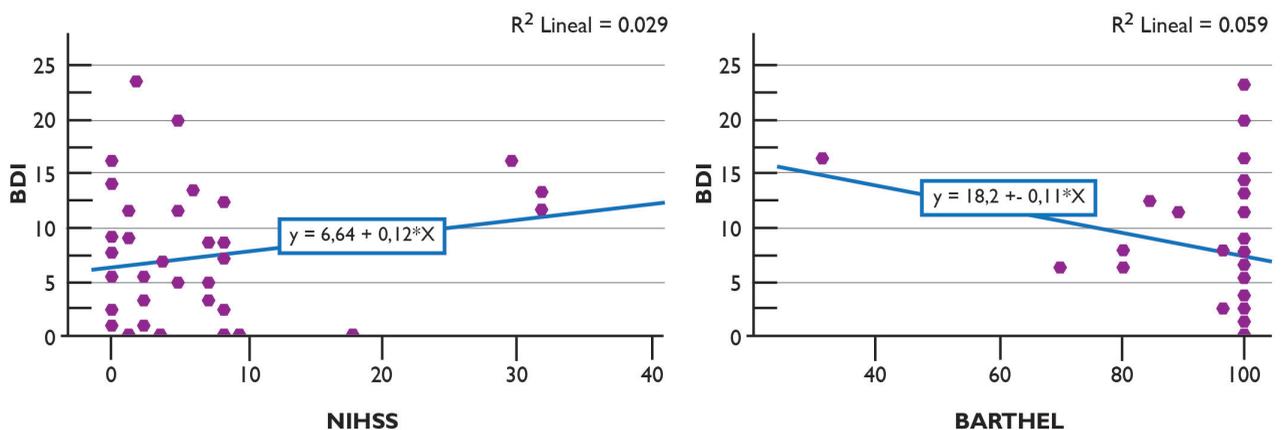
El 15% de la población se divorció o se separó de su pareja luego del evento vascular. Esto resultó más frecuente en los sujetos deprimidos (27%) a comparación de los no-deprimidos (8%).

Tasa de recurrencia de un nuevo evento cerebrovascular en esta población fue de 3%. Una paciente mujer con enfermedad de sustancia blanca que presentó un evento menor en el primer episodio con recuperación completa, sufrió un segundo evento que generó una secuela severa motora (hemiplejía facio-braquiocrural derecha). La paciente sufrió progresivo deterioro cognitivo sin recuperación de su déficit funcional motor (como describiéramos anteriormente, esta paciente no presentaba signos o síntomas de depresión).

Tabla 2. Comparación de las características demográficas y clínicas entre sujetos deprimidos y no-deprimidos

Variable	Deprimidos n (%) o media ± SEM (rango)	No-deprimidos n (%) o media ± SEM (rango)	P
Edad al ACV (años)	42,64 ± 2,619 (26-55)	41,35 ± 2,027 (17-55)	0,70
Edad al cuestionario (años)	45,73 ± 2,216 (33-58)	45,43 ± 2,276 (21-59)	0,92
Educación (años)	14,27 ± 1,045 (9-21)	13,78 ± 0,665 (7-20)	0,69
Mujer	9 (81,8)	14 (60,9)	0,27
Factores de riesgo CVR			
Tabaquismo	8 (72,7)	7 (30,4)	0,03
Hipertensión arterial	1 (9,1)	6 (26,1)	0,38
Dislipemia	3 (27,3)	5 (21,7)	1
Diabetes mellitus	1 (9,1)	3 (13)	1
Enfermedad coronaria	1 (9,1)	1 (4,3)	1
ACV previo	0 (0)	1 (4,3)	1
Duelo reciente	3 (27,3)	2 (8,7)	0,3
Regreso al trabajo habitual	5 (45,5)	12 (52,2)	1
Separación de pareja	3 (27,3)	2 (8,7)	0,30
NIHSS	10,64 ± 3,834 (0-31)	4,78 ± 0,848 (0-16)	0,53
mRS	1,27 ± 0,428 (0-4)	0,92 ± 0,226 (0-3)	0,56
Índice de Barthel	91,82 ± 5,888 (35-100)	96,67 ± 1,710 (70-100)	0,53
MMSE	29,36 ± 0,244 (28-30)	28,88 ± 0,310 (25-30)	0,50
BDI	14,55 ± 1,186 (7-23)	4,23 ± 0,656 (0-8)	< 0,001

ACV: ataque cerebral; NIHSS: National Institutes of Stroke Scale; mRS: modified Rankin Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; BDI: Beck Depression Inventory, CVR: cardiovascular, SEM: error estándar de la media. Tests estadísticos utilizados: Mann Whitney y test de Chi cuadrado, significancia estadística: $p < 0,05$.

Figura 1. Correlaciones entre la severidad de la depresión de acuerdo al puntaje del inventario de Beck y severidad del ataque cerebral según el puntaje de la NIHSS y grado de discapacidad de acuerdo al índice de Barthel

Referencias: BDI: Beck depression inventory, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale. Test estadístico utilizado: correlación de Spearman. Comparación de BDI versus NIHSS: $r: -0,008, p=0,96$; comparación de escala de Beck y el valor del índice de Barthel: $r: 0,21, p=0,22$; significancia estadística: $p < 0,05$.

Discusión

Nuestro estudio es el primero en nuestro país y hasta nuestro conocimiento también en Latinoamérica que evalúa la prevalencia de depresión, el impacto laboral y familiar en una población joven con historia de infarto cerebral.

De acuerdo a nuestros resultados podemos evidenciar que al menos 1 de cada 3 individuos que han sufrido un infarto cerebral antes de los 55 años se encuentra deprimido. Esta prevalencia de depresión es ciertamente superior a la reportada en nuestro medio en individuos sanos de la población general. En un estudio transversal realizado en Buenos Aires con 1335 sujetos de la población general, con una media de edad similar a nuestro estudio ($40,7 \pm 16,1$ años), se reportó una prevalencia de depresión (BDI >13 puntos) del 20% (Leiderman et al., 2012).

La prevalencia de depresión en nuestro estudio es similar a lo descrito previamente para cohortes adultas en general (31% en una revisión sistemática) (Hackett & Pickles, 2014) pero es el doble a la descrita en la mayor serie específica de adultos jóvenes con ataque cerebral (16,8%) (Maaijwee et al., 2016).

Es necesario a la hora de analizar estos resultados tener en cuenta que la frecuencia de depresión varía significativamente en los distintos estudios de acuerdo a la metodología implementada para su medición. Independientemente de estas diferencias resulta necesario destacar que el 34% de nuestra población (aunque no cumplió criterios de depresión mayor), presentaba síntomas depresivos menores (BDI 5-9 puntos). Se ha reportado que estos sujetos pueden padecer un nivel de malestar psicológico superior al que puede experimentar la población general y presentan así mismo un peor funcionamiento psicosocial (Fils et al., 2010). Por lo tanto, los resultados de nuestro trabajo evidencian que más del 60% de los individuos jóvenes que sufrieron un ataque cerebral presentan algún tipo de sintomatología depresiva. Por último, debemos tener en cuenta que la prevalencia reportada podría ser aún mayor si tenemos en cuenta que ciertos pacientes fueron excluidos de nuestro estudio por no poder comprender los cuestionarios administrados (individuos con afasia severa o trastornos cognitivos graves) o bien por presentar un grado de incapacidad que le impidiera poder asistir a la entrevista, así como también fueron excluidos los pacientes con eventos isquémicos transitorios. Por lo cual es razonable pensar que las tasas halladas podrían ser aún mayores.

La mayoría de nuestros pacientes fueron mujeres y presentaron el doble de depresión que los varones. Se

ha descrito que las mismas tendrían 1,7 veces más de posibilidades de desarrollar depresión a lo largo de la vida comparando con los hombres y que tanto factores socio-económicos (menores ingresos económicos, nivel de educación, etc.), así como factores biológicos (diferencias hormonales) podrían explicar estas diferencias (Albert, 2015). La mayor frecuencia de mujeres en nuestra población probablemente se explique debido a que el ataque cerebral isquémico es más frecuente en el sexo femenino en pacientes menores de 35 años (el promedio de edad de nuestra población evaluada fue apenas un poco por encima de esos valores); siendo esto debido a factores de riesgo específicos inherentes al sexo y a la edad reproductiva (uso de anticonceptivos, puerperio, entre otras causas) (Putala et al., 2012). Por otro lado esta mayor frecuencia de mujeres en nuestra población podría haber incrementado la tasa de depresión general de la muestra.

La información en adultos mayores sugiere que las tasas de depresión en pacientes con ataque cerebral varían significativamente de acuerdo al tiempo desde el evento, siendo más elevadas al año del mismo para luego decaer progresivamente (Hackett & Pickles, 2014). Este comportamiento se cree que podría estar vinculado al proceso de adaptación psicológica vital luego del ataque cerebral (Fils et al., 2010). En nuestra población de pacientes jóvenes, no evidenciamos este fenómeno ya que las tasas de depresión fueron similares independientemente del tiempo transcurrido.

La fisiopatología de la depresión asociada al ataque cerebral es compleja y de origen multifactorial, puede variar significativamente en relación al tiempo transcurrido desde el evento y sería producto de una combinación entre la disfunción neurobiológica inducida por la isquemia y un componente de *distres* psicosocial. Es necesario considerar dentro de los factores etiológicos la interrelación entre el déficit monoaminérgico, la neuroinflamación, la activación secundaria al estrés del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal así como la alteración de la plasticidad neuronal secundaria al proceso isquémico. Se cree que dentro de estas variables, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*) cumpliría un rol central (Villa et al., 2018). Entre los factores que podrían predecir el desarrollo de depresión se han asociado, a la discapacidad física, la severidad del ataque cerebral, la existencia de depresión previa al evento y el deterioro cognitivo. Entre otros factores descriptos se destacan, la ausencia de apoyo familiar o social luego del ataque cerebral y la presencia concomitante de síntomas de ansiedad (Towfighi et al., 2017).

Numerosas revisiones sistemáticas han identificado que la discapacidad física, la severidad del ataque cerebral, la presencia de depresión previa al evento vascular y el deterioro cognitivo se asociarían de forma significativa con el desarrollo de depresión. Otros factores analizados tales como mayor edad, sexo femenino, diabetes mellitus, subtipo del evento cerebro-vascular, nivel de educación, vivir solo y tener antecedentes de ataque cerebral no han mostrado una asociación consistente (De Ryck et al., 2014; Hackett & Anderson, 2005). En nuestra población, el único factor que se asoció significativamente con la depresión fue la presencia de tabaquismo activo. Más de dos tercios de los sujetos deprimidos eran fumadores al momento de realizar el estudio. Esta cifra es llamativa y preocupante teniendo en cuenta el conocido impacto del tabaquismo en la salud cardiovascular y en el riesgo de desarrollo de cáncer así como de muerte prematura (Stubbs et al., 2018). Estudios previos han demostrado que los sujetos con trastornos mentales fuman significativamente más que la población general así como presentan mayores tasas de elevado consumo de tabaco. Existe amplia evidencia de que la mayor tasa de enfermedad cardiovascular, cáncer y muerte prematura en los sujetos deprimidos podría atribuirse a una mayor prevalencia de hábitos no saludables (particularmente al consumo de tabaco) (Cook et al., 2014).

En cuanto a la severidad y la discapacidad neurológica del evento cerebrovascular y su asociación con la depresión, pudimos observar como es esperable que los sujetos deprimidos presentaban un grado de severidad del ataque cerebral al ingreso hospitalario mayor que los sujetos no-deprimidos, y mayor discapacidad posterior. Aunque debe tenerse en cuenta que estas diferencias no han llegado a ser significativas estadísticamente posiblemente como consecuencia de la limitación en el número de pacientes evaluados.

Otro aspecto relevante, es que pudimos evidenciar desarrollo de sintomatología depresiva *de novo* en pacientes sin antecedentes de historia psiquiátrica. Finalmente, es necesario mencionar que únicamente un paciente se encontraba recibiendo tratamiento antidepresivo al momento de realizar este estudio lo que apoya el consenso general que la depresión luego del ataque cerebral se encuentra frecuentemente sub-diagnosticada y sub-tratada (Dafer et al., 2008; Klinedinst et al., 2012). En un estudio poblacional realizado en Suecia con una edad media de 76 años se observó que al menos la mitad de los pacientes que presentaban sintomatología depresiva y no se encontraban recibiendo tratamiento antidepresivo a los 3 meses del evento cerebro-vascular. Los autores con-

sideran que dentro de las causas que podrían explicar este fenómeno se encuentran un inadecuado seguimiento de los pacientes luego del egreso hospitalario, dificultades para reconocer y diagnosticar la depresión luego del evento cerebro-vascular y una actitud “expectante” entre los profesionales que finalmente logran diagnosticarla (Eriksson et al., 2004). En vista de esta información, resulta por lo tanto preocupante la tasa de tratamiento antidepresivo en nuestra población, no solo por ser sensiblemente inferior a la reportada en otras poblaciones sino por el extenso tiempo de seguimiento de nuestros pacientes y la prolongada expectativa de vida de esta población.

Otros aspectos relevantes a considerar luego de un ataque cerebral son el impacto en la reinserción laboral y en la vida social del enfermo. Los estudios que han analizado el impacto social del evento cerebral en la vida del paciente han descrito resultados muy variables (posiblemente debido a los diferentes criterios metodológicos utilizados), sin embargo en todos ellos se ha demostrado una afectación en varios aspectos de la vida del paciente, con un regreso a su actividad laboral muy variable (0% a 100%) y una seria repercusión negativa en la relaciones familiares (5% a 54%) (Daniel et al., 2009; Leys et al., 2002).

En nuestra población, independientemente de la presencia de depresión, el 50% de los sujetos no pudo retornar a su trabajo habitual. Este dato es aún más relevante si se tiene en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes analizados no presentaban ningún grado de discapacidad residual o esta era no significativa; por lo tanto esta dificultad para regresar al trabajo no se explicaría necesariamente por limitaciones funcionales secundarias a secuelas neurológicas severas. Estos resultados son similares a lo descrito en otras poblaciones. A pesar de que la mayoría de los pacientes sobrevivientes a un ataque cerebral son capaces de alcanzar un buen resultado en términos de realizar tareas o actividades físicas básicas de la vida diaria (Knoflach et al., 2012) a menudo experimentan un deterioro más sutil y persistente en otros dominios, como la cognición y el estado de ánimo, que afectan su capacidad para participar plenamente en la sociedad (Baum et al., 2008) y se postula que estas alteraciones podrían dificultar el retorno a la actividad laboral (Ownsworth & Shum, 2008). A pesar de ser poco o nada el déficit residual físico, el retorno al trabajo es bajo en la mayoría de los estudios realizados entre los pacientes jóvenes con ataque cerebral (Knoflach et al., 2012). Si a su vez se tiene en cuenta que reanudar el mis-

mo es un importante indicador de recuperación para estos pacientes (Alaszewski et al., 2007), esta situación tiene un significativo impacto en el bienestar subjetivo y en la satisfacción con la vida para el enfermo. Esta incapacidad o renuencia de los pacientes para volver al trabajo, a pesar de la buena recuperación física, genera una barrera para lograr un óptimo funcionamiento y una mejor calidad de vida en esta población particular de pacientes.

En general, los estudios sugieren un aumento de las tasas de retorno al trabajo a lo largo del tiempo, al menos de dos a cuatro años. Dentro de esta tendencia general, sin embargo, hay un alto grado de variabilidad, la cual se debería probablemente a las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios (Edwards et al., 2018). En un estudio que incluyó 265 pacientes consecutivos que sobrevivieron a un infarto cerebral, seguidos por un periodo de 3 años, 12 pacientes perdieron su actividad laboral que desarrollaban previo al ataque cerebral a pesar de la buena evolución ulterior (8 pacientes con un puntaje de discapacidad de 0, y 4 pacientes con 1 punto, en la escala de Rankin); cabe destacar que los 12 enfermos tenían una escolaridad entre 8 y 11 años (Leys et al., 2002). Un análisis retrospectivo, evidenció que apenas el 42% de los individuos jóvenes que sufrieron un ataque cerebral pudieron regresar a una actividad laboral plena luego de un seguimiento promedio de 12 años (Waje-Andreassen et al., 2013). Hackett y colaboradores evaluaron una cohorte de pacientes (entre 17 y 65 años de edad) en un periodo de 12 meses y analizaron que factores tempranos se asociaban a la posibilidad de retornar a su actividad laboral. De los 441 pacientes incluidos en 20 centros que participaron del estudio, 218 estaban realizando actividad laboral en horario completo, y 53 en horario parcial inmediatamente previo al evento cerebral. De ellos solo el 75% (n= 202) retornaron a la actividad laboral total o parcial. Entre los factores descriptos que favorecieron el retorno a la actividad laboral se destacaron: ser de sexo masculino, ser más joven, poseer un seguro de salud privado y ser independiente para las actividades de la vida diaria durante el primer mes del ataque cerebral (siendo este último aspecto el más significativo de todos). Este último motivo al ser el predictor más importante para el retorno a la actividad laboral, refuerza la importancia en reducir la discapacidad e incrementar la independencia en los pacientes jóvenes con ataque cerebral (Hackett et al., 2012). En un registro de 769 pacientes jóvenes con ataque cerebral isquémico y puntaje de

severidad menor o igual a 15 puntos en Finlandia, solo un 62,4% de los enfermos retornó al trabajo luego de un año del evento vascular. Los factores relacionados a esta dificultad fueron: la presencia de infartos anteriores extensos, que el infarto fuera secundario a aterosclerosis de grandes arterias, que los pacientes tuvieran alto riesgo de cardioembolismo; aquellos pacientes que poseían otras causas infrecuentes (excluyendo a las disecciones) también tenían menor posibilidad de retornar a la actividad laboral; así mismo entre otros factores asociados a la dificultad en retornar a la actividad laboral, se destacaron la presencia de afasia, déficit motor o visual o peor estatus socio-económico. La existencia de estas variables clínicas durante la hospitalización aguda por el ataque cerebral estaban estrechamente relacionadas con la no reinserción laboral (Aarnio et al., 2018).

En relación a las relaciones afectivas, la depresión fue doblemente más frecuente en los individuos solteros o divorciados en comparación con los casados. Asimismo, la posibilidad de presentar una separación de pareja luego del ataque cerebral (divorcio o separación de pareja significativa) fue también más frecuente en los sujetos deprimidos. Estos resultados se encuentran en línea con los estudios que demuestran la existencia de una relación entre la depresión y el estado civil. Los individuos casados gozan de una mejor salud mental que aquellos solteros, viudos, separados o divorciados. Esta relación entre depresión y matrimonio sería bi-direccional (Bulloch et al., 2017). El estado marital, además, se asociaría de forma significativa con la supervivencia luego de un ataque cerebral, siendo la mortalidad posterior al mismo superior en aquellos sujetos que nunca se casaron, en casados en segundas nupcias, divorciados y viudos en comparación con aquellos que han permanecido casados de forma continua (Dupre & Lopes, 2016). Aunque es necesaria una investigación más exhaustiva para comprender la naturaleza de esta asociación, el conocer esta información puede resultar de utilidad a la hora de evaluar pacientes individuales con ataque cerebral en riesgo de desarrollar depresión luego del evento.

En nuestra serie la tasa de recurrencia de eventos fue baja, por lo cual podría estar subestimada ya que dentro de los criterios de selección del estudio, se excluyeron aquellos pacientes con un grado de discapacidad tal que impidiera la realización completa de los Tests (por ejemplo, se excluyeron aquellos con afasia o con una discapacidad que impidió a muchos pacientes concurrir a realizar la entrevista como citáramos

anteriormente), sin embargo, por otro lado, como comentamos anteriormente, no se incluyeron accidentes isquémicos transitorios en el análisis.

El estudio de Leys y colaboradores, evidenció una recurrencia de ataque cerebral en 10 pacientes (3,5%), uno secundario a enfermedad arterial, uno a cardioembolia, 2 por otras causas definidas y 6 eran indeterminados. De los 10 pacientes, 4 (1,4%) ocurrieron el primer año y 3 en cada uno de los 2 años siguientes (Leys et al., 2002).

Conclusiones

Al menos uno de cada tres pacientes que sufrieron un ataque cerebro-vascular antes de los 55 años se encontró deprimido y más del 60% presentó algún síntoma depresivo clínicamente significativo. Asimismo, los síntomas depresivos pueden prolongarse de manera persistente luego de varios años, una proporción no menor de pacientes no pudo reinsertarse en su actividad laboral habitual y el evento vascular impactó de manera importante en sus relaciones afectivas.

El ataque cerebral en los jóvenes es una patología aguda, pero los efectos y consecuencias que afectan la vida de estos pacientes a largo plazo están siendo recientemente identificados. El tratamiento y acompañamiento teniendo en cuenta una expectativa a largo plazo, deben ser considerados y ofrecidos a estos pacientes con el objetivo de alcanzar la más alta calidad de recuperación posible luego del ataque cerebral.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto de este estudio, que no contó con financiación y fue presentado en forma parcial (en la modalidad Poster) en el American Academy of Neurology, con el título: *Prevalence and Factors Associated with Depression in Young Argentinian Patients with Ischemic Stroke*. Chertcoff. A., Quiroga Narváez. J., Saucedo M., Bando L., Pantiu F., Leon Cejas L., Pacha M., Uribe Roca C., Bonardo P., et al. *Neurology April 10, 2018; vol 90 (15 Supplement) (P3.218)*; y también formó parte de la tesis doctoral: "Enfermedad Cerebrovascular en Pacientes Adultos Jóvenes en Argentina: Características clínico - epidemiológicas, tratamiento en agudo e impacto psicosocial", Facultad de Medicina. Universidad Católica Argentina, 2021.

Referencias bibliográficas

Aarnio, K., Rodriguez-Pardo, J., Siegerink, B., Hardt, J., Broman, J., Tulki, L., Haapaniemi, E., Kaste, M., Tatlisumak, T., & Putaala, J. (2018). Return to work after ischemic stroke in young adults: A registry-based follow-up study. *Neurology*, 91(20), e1909–e1917. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006510>

Adams, H. P. J., Bendixen, B. H., Kappelle, L. J., Biller, J., Love, B. B., Gordon, D. L., & Marsh, E. E. 3rd. (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24(1), 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>

Alaszewski, A., Alaszewski, H., Potter, J., & Penhale, B. (2007). Working after a stroke: survivors' experiences and perceptions of barriers to and facilitators of the return to paid employment. *Disability and Rehabilitation*, 29(24), 1858–1869. <https://doi.org/10.1080/09638280601143356>

Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *In Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* (Vol. 40, Issue 4, pp. 219–221).

Andersen, G., Christensen, D., Kirkevold, M., & Johnsen, S. P. (2012). Post-stroke fatigue and return to work: a 2-year follow-up. *Acta Neurologica Scandinavica*, 125(4), 248–253. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01557.x>

Ayerbe, L., Ayis, S., Wolfe, C. D. A., & Rudd, A. G. (2013). Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 202(1), 14–21. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.107664>

Baum, C. M., Connor, L. T., Morrison, T., Hahn, M., Dromerick, A. W., & Edwards, D. F. (2008). Reliability, validity, and clinical utility of the Executive Function Performance Test: a measure of executive function in a sample of people with stroke. *The American Journal of Occupational Therapy : Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 62(4), 446–455. <https://doi.org/10.5014/ajot.62.4.446>

Berg, A., Lonnqvist, J., Palomaki, H., & Kaste, M. (2009). Assessment of depression after stroke: a comparison of different screening instruments. *Stroke*, 40(2), 523–529. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.527705>

Bulloch, A. G. M., Williams, J. V. A., Lavorato, D. H., & Patten, S. B. (2017). The depression and marital status relationship is modified by both age and gender. *Journal of Affective Disorders*, 223, 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.007>

Cook, B. Le, Wayne, G. F., Kafali, E. N., Liu, Z., Shu, C., & Flores, M. (2014). Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA*, 311(2), 172–182. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284985>

Dafer, R. M., Rao, M., Shareef, A., & Sharma, A. (2008). Poststroke depression. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 15(1), 13–21. <https://doi.org/10.1310/tsr1501-13>

Daniel, K., Wolfe, C. D. A., Busch, M. A., & McKeivitt, C. (2009). What are the social consequences of stroke for working-aged adults? A systematic review. *Stroke*, 40(6), e431–40. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534487>

De Ryck, A., Brouns, R., Geurden, M., Elseviers, M., De Deyn, P. P., & Engelborghs, S. (2014). Risk factors for poststroke depression: identification of inconsistencies based on a systematic review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(3), 147–158. <https://doi.org/10.1177/0891988714527514>

Domínguez, R., Vila, J. F., Augustovski, F., Irazola, V., Castillo, P. R., Escalante, R. R., Brott, T. G., & Meschia, J. F. (2006). Spanish cross-cultural adaptation and validation of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(4), 476–480. <https://doi.org/10.4065/81.4.476>

Dupre, M. E., & Lopes, R. D. (2016). Marital History and Survival After Stroke. *Journal of the American Heart Association*, 5(12). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004647>

Edwards, J. D., Kapoor, A., Linkewich, E., & Swartz, R. H. (2018). Return to work after young stroke: A systematic review. *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society*, 13(3), 243–256. <https://doi.org/10.1177/1747493017743059>

Elkind, M. S. V. (2009). Outcomes after stroke: risk of recurrent ischemic stroke and other events. *The American Journal of Medicine*, 122(4 Suppl 2), S7–13. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.02.005>

- Eriksson, M., Asplund, K., Glader, E.-L., Norrving, B., Stegmayr, B., Te-rent, A., Asberg, K. H., & Wester, P.-O. (2004). Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a national survey. *Stroke*, 35(4), 936–941. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000121643.86762.9a>
- Fils, J. M., Penick, E. C., Nickel, E. J., Othmer, E., Desouza, C., Gabrielli, W. F., & Hunter, E. E. (2010). Minor versus major depression: a comparative clinical study. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 12(1), PCC.08m00752. <https://doi.org/10.4088/PCC.08m00752blu>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & Mc Hugh, P. R. (1975). "Mini-mental state" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198. <https://doi.org/10.3744/snak.2003.40.2.021>
- Glozier, N., Hackett, M. L., Parag, V., & Anderson, C. S. (2008). The influence of psychiatric morbidity on return to paid work after stroke in younger adults: the Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) Study, 2002 to 2003. *Stroke*, 39(5), 1526–1532. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.503219>
- Hackett, M. L., & Anderson, C. S. (2005). Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 36(10), 2296–2301. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000183622.75135.a4>
- Hackett, M. L., Glozier, N., Jan, S., & Lindley, R. (2012). Returning to paid employment after stroke: the Psychosocial Outcomes In Stroke (POISE) cohort study. *PLoS One*, 7(7), e41795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041795>
- Hackett, M. L., & Pickles, K. (2014). Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Stroke : Official Journal of the International Stroke Society*, 9(8), 1017–1025. <https://doi.org/10.1111/ijis.12357>
- Hackett, M. L., Yapa, C., Parag, V., & Anderson, C. S. (2005). Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 36(6), 1330–1340. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000165928.19135.35>
- Hannerz, H., Holbaek Pedersen, B., Poulsen, O. M., Humle, F., & Andersen, L. L. (2011). A nationwide prospective cohort study on return to gainful occupation after stroke in Denmark 1996–2006. *BMJ Open*, 1(2), e000180. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000180>
- Hofgren, C., Bjorkdahl, A., Esbjornsson, E., & Sunnerhagen, K. S. (2007). Recovery after stroke: cognition, ADL function and return to work. *Acta Neurologica Scandinavica*, 115(2), 73–80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00768.x>
- Kappelle, L. J., Adams, H. P. J., Heffner, M. L., Torner, J. C., Gomez, F., & Biller, J. (1994). Prognosis of young adults with ischemic stroke. A long-term follow-up study assessing recurrent vascular events and functional outcome in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. *Stroke*, 25(7), 1360–1365.
- Kittner, S. J., Stern, B. J., Wozniak, M., Buchholz, D. W., Earley, C. J., Feeser, B. R., Johnson, C. J., Macko, R. F., McCarter, R. J., Price, T. R., Sherwin, R., Sloan, M. A., & Wityk, R. J. (1998). Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*, 50(4), 890–894. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.4.890>
- Klinedinst, N. J., Dunbar, S. B., & Clark, P. C. (2012). Stroke survivor and informal caregiver perceptions of poststroke depressive symptoms. *The Journal of Neuroscience Nursing : Journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 44(2), 72–81. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182477944>
- Knoflach, M., Matosevic, B., Rucker, M., Furtner, M., Mair, A., Wille, G., Zangerle, A., Werner, P., Ferrari, J., Schmidauer, C., Seyfang, L., Kiechl, S., & Willeit, J. (2012). Functional recovery after ischemic stroke—a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*, 78(4), 279–285. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824367ab>
- Leiderman, E. A., Lolich, M., Vazquez, G. H., & Baldessarini, R. J. (2012). Depression: point-prevalence and sociodemographic correlates in a Buenos Aires community sample. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 1154–1158. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.09.032>
- Leys, D., Bandu, L., Henon, H., Lucas, C., Mounier-Vehier, F., Rondepierre, P., & Godefroy, O. (2002). Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology*, 59(1), 26–33. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.1.26>
- Maaijwee, N. A. M. M., Tendolkar, I., Rutten-Jacobs, L. C. A., Arntz, R. M., Schaapsmeeders, P., Dorresteyn, L. D., Schoonderwaldt, H. C., van Dijk, E. J., & de Leeuw, F.-E. (2016). Long-term depressive symptoms and anxiety after transient ischaemic attack or ischaemic stroke in young adults. *European Journal of Neurology*, 23(8), 1262–1268. <https://doi.org/10.1111/ene.13009>
- Naess, H., Nyland, H. I., Thomassen, L., Aarseth, J., & Myhr, K.-M. (2005). Mild depression in young adults with cerebral infarction at long-term follow-up: a population-based study. *European Journal of Neurology*, 12(3), 194–198. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00937.x>
- Owensworth, T., & Shum, D. (2008). Relationship between executive functions and productivity outcomes following stroke. *Disability and Rehabilitation*, 30(7), 531–540. <https://doi.org/10.1080/09638280701355694>
- Persson, J., Ferraz-Nunes, J., & Karlberg, I. (2012). Economic burden of stroke in a large county in Sweden. *BMC Health Services Research*, 12, 341. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-341>
- Putala, J., Yesilot, N., Waje-Andreassen, U., Pitkaniemi, J., Vassilopoulou, S., Nardi, K., Odier, C., Hofgart, G., Engelter, S., Burow, A., Mihalka, L., Kloss, M., Ferrari, J., Lemmens, R., Coban, O., Haapaniemi, E., Maaijwee, N., Rutten-Jacobs, L., Bersano, A., ... Tatlisumak, T. (2012). Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. *Stroke*, 43(10), 2624–2630. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.662866>
- Roding, J., Glader, E.-L., Malm, J., & Lindstrom, B. (2010). Life satisfaction in younger individuals after stroke: different predisposing factors among men and women. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 42(2), 155–161. <https://doi.org/10.2340/16501977-0497>
- Singhal, A. B., Biller, J., Elkind, M. S., Fullerton, H. J., Jauch, E. C., Kittner, S. J., Levine, D. A., & Levine, S. R. (2013). Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology*, 81(12), 1089–1097. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a4a451>
- Stubbs, B., Vancampfort, D., Firth, J., Solmi, M., Siddiqi, N., Smith, L., Carvalho, A. F., & Koyanagi, A. (2018). Association between depression and smoking: A global perspective from 48 low- and middle-income countries. *Journal of Psychiatric Research*, 103, 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.05.018>
- Towfighi, A., Ovbiagele, B., El Hussein, N., Hackett, M. L., Jorge, R. E., Kissela, B. M., Mitchell, P. H., Skolarus, L. E., Whooley, M. A., & Williams, L. S. (2017). Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 48(2), e30–e43. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000113>
- Trygged, S., Ahacic, K., & Kareholt, I. (2011). Income and education as predictors of return to working life among younger stroke patients. *BMC Public Health*, 11, 742. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-742>
- Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H., & Van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604–607. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.5.604>
- Vestling, M., Tufvesson, B., & Iwarsson, S. (2003). Indicators for return to work after stroke and the importance of work for subjective well-being and life satisfaction. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 35(3), 127–131.
- Villa, R. F., Ferrari, F., & Moretti, A. (2018). Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 184, 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>
- Wade, D. T. (1987). Functional abilities after stroke: Measurement, natural history and prognosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 50, 177–182. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301689>
- Waje-Andreassen, U., Thomassen, L., Jusufovic, M., Power, K. N., Eide, G. E., Vedeler, C. A., & Naess, H. (2013). Ischaemic stroke at a young age is a serious event—final results of a population-based long-term follow-up in Western Norway. *European Journal of Neurology*, 20(5), 818–823. <https://doi.org/10.1111/ene.12073>

Niña Mariela ¿qué tienen en común un Hogar y un Hospital?

Pupil Mariela, what do an Orphanage and a Hospital have in common?

Ramiro Pérez Martín¹

Resumen

En Argentina, la Ley Nacional de Salud Mental, N° 26.657, del año 2010, indica disponer de un presupuesto determinado para realizar cambios particularmente significativos en las instituciones donde se internan pacientes por motivos de salud mental. Se promueve, en todo el país, la internación voluntaria o involuntaria en hospitales generales, a la vez que se anticipa el cierre de los hospitales especializados en salud mental. Sin embargo, algunas características demográficas y la marcada falta de accesibilidad a recursos especializados a lo largo del país permiten ubicar una fundada duda a dicha propuesta, aunque se dispusiera de los recursos indicados y, más aún, si se pretenden preservar los valiosos derechos que están en el espíritu de la Ley. Especialmente en lo que respecta a internaciones clínicamente involuntarias fuera de las grandes ciudades. El presente artículo se propone ilustrar y fundamentar clínicamente esta posición con el caso de la niña Mariela, en relación a pacientes de salud mental de todas las edades y criticar este aspecto de la Ley, señalando el riesgo para los usuarios de no crear sistemas de salud mental públicos de complejidad creciente accesibles a toda la población del país.

Palabras clave: Ley de Salud Mental argentina - Internación involuntaria - Hospital General - Escenarios federales - Salud Mental Pública.

Abstract

In Argentina, the National Mental Health Law (No. 26.657), from 2010, indicates that a specific budget is available to carry out particularly significant changes in the institutions where patients are admitted for mental health reasons. Voluntary or involuntary hospitalization in general hospitals is promoted throughout the country, while the closure of specialized mental health hospitals is anticipated. However, some demographic characteristics and the marked lack of accessibility to specialized resources throughout the country allow to locate a well-founded doubt to said proposal, even if the indicated resources were available and even more so, if it is intended to preserve the valuable rights that are in the spirit of the Law. Especially with regard to clinically involuntary hospitalizations outside the big cities. This article aims to illustrate and substantiate this position clinically -with the case of the girl Mariela-, in relation to mental health patients of all ages and to criticize this aspect of the Law, pointing out the risk for users of not creating increasingly complex public mental health systems accessible to the entire population of the country.

Keywords: Argentine Mental Health Law - Involuntary hospitalization - General Hospital - Federal scenarios - Public Mental Health

RECIBIDO 15/11/21 - ACEPTADO 12/12/21

¹ Médico psiquiatra infanto-juvenil, psicoterapeuta, especialista en psicopatología y salud mental (IUSAM/APdeBA), especialista en pediatría.

Correspondencia:

rperezmartin@hotmail.com

Escenarios federales en Salud Mental

Trabajar como psiquiatras en el campo de la Salud Mental nos ubica en escenarios de lo más diversos. Escenarios en los que, a la hora de planificar, resultará fundamental contemplar su accesibilidad a redes reales de recursos. Redes de aquellas que no se encienden con un click; redes de recursos humanos: vínculos laborales para acompañar mejor a los usuarios, si se quiere. Redes y escenarios que la pandemia por COVID-19, a excepción de la consolidación y delimitación de algunos aspectos no tan novedosos para la asistencia (tele-asistencia), en general, tornó aun más demandados, descarnados y solitarios.

Según el último Censo Nacional -sin contar las migraciones post-pandemia-, el 52,6% de la población total del país vive en ciudades de menos de 500.000 habitantes (Censo Nacional, 2010). Aún en el marco de un profundo respeto por los Derechos Humanos, las necesidades de atención y los servicios que se pueden ofrecer en el campo de la Salud Mental no son los mismos en las grandes urbes que en pequeñas ciudades; en hospitales especializados (o sub-especializados) accesibles por autopista, que en hospitales generales sin especialistas y aislados de un sistema regional-provincial o nacional, o en centros de atención primaria a varias horas de ruta de ida y vuelta o por camino de tierra rural o montañoso, en el norte o en el sur de nuestro país; en el nivel de la prevención primaria o en situaciones agudas de internación, ante consultas desencadenadas por una coyuntura o en cuadros de larga evolución que requieren asistencia ambulatoria intensiva; en niños que en adolescentes, en adultos que en gerontes; en personas que cuentan con un grupo social o una familia (de origen, ampliada o adoptiva) o en aquellas que no, si es por sólo hacer mención a unas pocas variables que hacen a realidades clínicas tan diversas en nuestra clínica y en nuestro país. Escenarios federales muchas veces sabidos “de pasillo” pero sin estadísticas oficiales sobre Salud Mental que permitan planificar (y presupuestar) como sería deseable (o como dice la Ley).

Historia de una internación involuntaria en un Hospital General alejado de las grandes ciudades

La situación clínica que se presenta a continuación es la de una niña, a la que nombraremos Mariela, que nació casi con la Ley Nacional de Salud Mental (Congreso de la Nación Argentina, 2010), tiene 10 años.

Su primera década de vida trágica estuvo signada por el desamparo y el trato violento (maltrato psico-

lógico, físico y sexual). Mariela sufrió un conjunto de “estresores” biológicos, psicológicos y sociales, que se abatieron sobre ella y que fueron, desde un marco de pobreza desde antes de su nacimiento, hasta recibir drogas de abuso por vía placentaria durante el período fetal, el haber sufrido repetidos abandonos de figuras primarias de crianza, la muerte de cuidadores cercanos y haber sido repetidamente testigo y víctima de violencia psicológica, física y sexual desde el nacimiento, hasta incluso la prostitución infantil a cambio de drogas para el adulto que la tenía entonces a su cargo. La sucesión de comparecencias a la Justicia como niña víctima posiblemente no hayan agotado los hechos sufridos. Así creció; sobrevivió, podríamos decir. No tan distinto a su madre biológica.

La historia de Mariela ilustra la situación de aquellos niños -en breve adolescentes y adultos- en que no parece haber ninguna situación vital que pueda ser significada como especialmente traumática (ni como especialmente saludable). Es decir, en estas historias de vida lo traumático no irrumpe bruscamente en una mínima secuencia de escenas apacibles -que se repiten o permanecen suficientemente- sino que cada vivencia es una pincelada más, sutil o grosera, en el cuadro de un paisaje pleno de terror. Huellas indelebles para un psiquismo en desarrollo, que dañan su cerebro, su subjetividad y su historia, obstaculizando soberbiamente el proceso de autonomía progresiva e inclusión social, y orientando, de un plumazo, underrotero, casi sin opciones, por el carril de la psicopatología grave de la infancia.

Algunas nosografías rescatan las consecuencias para el funcionamiento psíquico o describen los antecedentes y comportamientos de vidas como la de Mariela, con cuadros ya definidos previamente como Patologías Límite, en diversas versiones de la *Clasificación Francesa de Trastornos Mentales del Niño y del Adolescente* (Asociación Franco-Argentina de Psiquiatría y Salud Mental, 2004; Fédération Française de Psychiatrie, 2017; Golse et al., 2020) o con el flamante Trastorno por Estrés Postraumático Complejo, de la 11va. Clasificación Internacional de Enfermedades (Organización Mundial de la Salud, 2019), respectivamente. Parafraseando a Winnicott en su idea de salud y de trauma, podría decirse que, a pesar de su tendencia innata al desarrollo, la infancia de Mariela se forjó a partir de permanentes rupturas de la continuidad en la línea de su existencia, en hechos o circunstancias más o menos sutiles (Winnicott, 2011).

Las situaciones que se relatan a continuación ocurrieron antes del inicio de la pandemia por CO-

VID-19, en una ciudad de menos de 100.000 habitantes alejada de grandes centros urbanos, en el interior de una provincia argentina. Una localidad con demografía y accesibilidad a recursos especializados en Salud Mental escasos o inexistentes como infinidad de otras de la Argentina.

La madre de Mariela, a sabiendas de su propia historia, entrega a su hija al Estado, entre otros motivos, para que no tenga la misma vida que ella. El Estado ofrece a Mariela la única institución que tiene a su alcance en el distrito, un Hogar Convivencial para niños. Allí, por ser el tipo de Hogar de menor complejidad, no debería haber otros niños con cuadros psicopatológicos importantes, ya que no es un Hogar Especializado en Salud Mental (Hogar Terapéutico). En ese caso -nos informarían luego-, necesitaría una derivación formal a una gran ciudad, lejos de su tierra natal y de sus escasos vínculos. Si fuera adolescente, no se sabría dónde ubicarla para preservar sus derechos ya que cerraron el único hogar convivencial (con granja) que había en la región. Mucho menos si cumpliera los 18 años o si tuviera alguna discapacidad orgánica. Todavía, cada tanto, y a pesar de la Ley Nacional de Protección Integral de Derechos de Niñas, Niños y Adolescentes N° 26.061 (Congreso de la Nación Argentina, 2005), surgen desveladas intenciones de cerrar Hogares en distintos lugares del país como modo de salvar a los niños del mundo cruelmente humano y desigual en que vivimos. Sin embargo, nunca se repensó el funcionamiento de muchos Hogares, ni terminaron de funcionar plenamente otras modalidades de alojamiento para niñas, niños o adolescente vulnerados. Solo por mencionar un ejemplo, en cualquier Jardín de Infantes o Escuela Primaria, el Estado recibe a cualquier alumno con una persona con formación terciaria específicamente orientada a las necesidades de un niño, e incluso a la detección precoz de patologías prevalentes. Sin embargo, en un Hogar convivencial promedio del interior del país, que hace las veces de familia y vivienda sustituta de niños con vidas traumatizadas y derechos elementales ya vulnerados, lo recibe muchas veces un grupo de cuidadores que, en el mejor de los casos, tiene buenas intenciones y ganas, pero al que no se le exige ningún tipo de formación o capacitación específica, ni ningún requisito educativo o atraviesa un proceso cuidadoso de selección. En ocasiones, ese tipo de lugares hasta puede llegar a ser depositario de personal “conflictivo” en otros ámbitos. A Ley “nueva”, funcionamiento viejo. ¿Los niños primero? Vemos.

Mariela comienza un tratamiento psicológico, pero la llevan a ver a su terapeuta esporádicamente “por temor a que se escape”, y también la atiende un profesional médico sin especialidad en psiquiatría ni en psiquiatría infanto-juvenil. La función del estimado colega, sin capacidad para complejizar su mirada y su intervención clínica, es acotada y solo indica psicofármacos al cabo de los escasos minutos en los que logra sostener la presencia de Mariela en la consulta. El comprometido abordaje de la psicóloga psicoterapeuta no alcanza a operar en todos los frentes necesarios. El vínculo de Mariela con el personal del Hogar se desgasta cada vez más. La niña entra en una espiral de conductas (¿síntoma institucional, síntoma del sistema?) que la ponen claramente en riesgo a ella y a todos sus compañeros del Hogar. Desde ya, ni el edificio de la institución ni su personal están preparados para contener una situación como la que se desencadenó, y entonces el colega médico no especializado indica la internación de la paciente en el único Hospital General de la pequeña ciudad en la que se desarrolla el drama. Los responsables del Hogar rechazan formalmente su reingreso. Mariela se interna en la Sala de Pediatría -al lado de la Maternidad-, donde el único pediatra de guardia se ocupa de la guardia interna (lo que incluye la internación pediátrica general, terapia pediátrica, terapia neonatal, la recepción neonatal en partos y, en ocasiones, colaborar con el pediatra de la guardia externa). Ahora también este profesional debe ocuparse de la situación de Mariela. Ningún profesional del muy acotado equipo de salud mental polifuncional (con o sin especialidad) está las 24 horas en el Hospital. Además de haber jaqueado al subsistema de Desarrollo Social (Hogar), Mariela comienza a poner en jaque otro subsistema estatal paradójica e históricamente frágil: el de Salud Mental.

Luego de un conflicto laboral -estando Mariela aún internada y descompensada- el colega no especializado decide renunciar y otro, en similar situación, se aparta del caso por no ser de su incumbencia por la edad. De esta manera, incluso sin ser personal del hospital, se me convoca desde la Secretaría de Salud (no hay Secretaría de Salud Mental) como psiquiatra infanto-juvenil para hacerme cargo del caso de Mariela. Aun a sabiendas del escenario que debía enfrentar: el desamparo de una ya conocida Mariela y la urgencia -“esa tramposa”- de un sistema proclive al incendio; impulsado por esa suerte de “subjetividad heroica” a la que tendemos a ser adeptos los trabajadores de la salud mental -y de la salud en general-, acepté el convite a jugar de “bombero” (De la Aldea, 2014).

Junto con la psicóloga comenzamos a intervenir. A la par de un tratamiento psicofarmacológico y psicoterapéutico, y con el fin de colaborar en sostener el desborde corporal de Mariela, darle lugar a su propia subjetividad, reconstruir su lugar de niña y promover el sostenimiento de lazos saludables con pares, su desarrollo emocional y su autonomía progresiva, se improvisaron con enorme esfuerzo, de al menos una veintena de personas, talleres diarios con aspectos lúdicos, artísticos, ocupacionales, se incluyó lo escolar, el ejercicio físico recreativo, salidas a un patio del hospital, etc. Si bien Mariela lograba por momentos participar activa y productivamente de estos talleres y espacios, la continuidad y desarrollo de los mismos se vieron marcadamente afectados por la ausencia de un equipo capacitado y experimentado en abordajes terapéuticos complejos en salud mental y por las características edilicias no adecuadas para internaciones de salud mental.

En relación al recurso humano con el que se contó en esta internación, se presentaron importantes obstáculos a la hora de intervenir y pensar conjuntamente, tanto con profesionales internos como externos al hospital (sin especialización ni capacitación en salud mental o salud mental infanto-juvenil).

El equipo del Hogar dejó de intervenir a partir de la internación, por lo que, desde el municipio, se organizó un equipo de cuidadores externos las 24 horas (provenientes del “Banco de Tareas” municipal, constituido por personas con escasos recursos económicos con las cuales el municipio colabora, abonando algún servicio y solicitándoles, como contraprestación, diversas tareas). Luego de pocos días, estos cuidadores abandonaron la tarea agotados por la misma, por lo que el Área de Enfermería del hospital coordinó horas extras de todo su plantel para ocuparse del acompañamiento de Mariela. Una parte de los miembros de ese plantel, agotados e impotentes, también fue abandonando la tarea y, en función de sostener la internación y evitar situaciones de autoagresión de la niña, se terminó convocando a personal femenino de la comisaría local. Hecho habitual, lamentable y naturalizado (¿ilegal?) en internaciones de salud mental involuntarias, particularmente en lugares alejados de grandes centros urbanos, que pretenden, paradójicamente, resguardar el derecho a la salud y a la vida (¿un retorno a antes de Pinel?). La angustiada soledad ante la franca carencia de instalaciones edilicias y de un equipo de profesionales de salud mental ultraspecializados en soportar, contener y encausar desbordes

psíquicos que amenazan la vida propia y/o ajena del paciente, derivan en intervenciones bienintencionadas o heroicas, pero de bordes filosos. Además, durante todo el transcurso de la internación e incluso en las actividades educativas, terapéuticas y de talleres que se intentaron organizar para la niña, ésta no mantuvo interacción con pares. Tampoco resultó posible regular el ingreso de objetos ni personas de la comunidad que, al tanto de la situación de la niña por las redes sociales, se acercaban a aportar sus buenas intenciones sin iguales efectos.

La cama de Mariela estaba en una habitación con otras camas de internación pediátrica (anuladas al efecto de dar espacio a la paciente) y un baño, que obviamente contaba con tomacorrientes comunes, teclas de luz, bocas de oxígeno y de aspiración, ventanas de vidrio común, sin medidas de seguridad hacia el exterior y espejos, por mencionar solamente las principales deficiencias de seguridad. Durante su estadía, la habitación se encontraba a oscuras, únicamente con luz artificial, con la persiana baja “por temor a que se escape”, con los riesgos implícitos que tal situación conllevaba. Obviamente, el edificio del hospital no está preparado y no es arquitectónicamente seguro ni funcional para ese tipo de internaciones. Más allá de lo arquitectónico, el espacio físico en una internación de salud mental (encuadre) cumple, además, una función en la restitución del equilibrio mental que muchas veces es pasado por alto.

Recursos humanos y edificios especializados: ¿castigo para el usuario, heroísmo profesional o salud mental pública de avanzada?

Por todo lo descrito, y luego de un mes de internación, se consideraron totalmente agotados todo tipo de recurso edilicio y humano disponibles, que permitieran sostener adecuadamente esta intervención de salud mental para Mariela, con los mínimos márgenes de seguridad y de trabajo posible del equipo terapéutico en salud mental, necesarios para orientar la intervención y respetando los más básicos derechos humanos, consignados en la Ley Nacional de Salud Mental N° 26.657 así como en la de Derechos del Niño N° 26.061 y sus correspondientes leyes provinciales. Ante un episodio en que Mariela, aún bajo el cuidado de una mujer policía, intentó autolesionarse en su habitación con la corriente eléctrica y considerando que un Hospital especializado en Salud Mental Infanto-Juvenil de la Ciudad de Buenos Aires dispone del recurso edi-

licio y humano necesarios, solicité la derivación al mismo, con el único apoyo del Juzgado de Familia y la Asesoría de Menores intervinientes, que lo autorizaron judicialmente.

En el Hospital especializado (mal llamado monovalente en la jerga sanitaria argentina), Mariela requirió de sólo dos semanas para estar en condiciones clínicas de egresar de su internación. Curiosamente, lo hizo con el mismo diagnóstico, similar propuesta de abordajes terapéuticos integrales y prácticamente el mismo esquema de tratamiento psicofarmacológico: ¿cuál fue la diferencia? No fue un “héroe” ni un grupo enorme de bienintencionados quienes lo lograron; fueron recursos humanos y edificios especializados y respetuosos de los Derechos Humanos. Desde ya, se le podrán criticar diversas cosas a los Hospitales Especializados, pero difícilmente que dejen en la calle a un paciente en situación de extrema vulneración mental.

Mariela ilustra, lastimosamente, como se reemplaza, en el interior profundo del país, el desamparo de un sistema de salud mental inexistente y, peor aún, como parece que se reemplazaría un hospital especializado en salud mental con un hospital general, aún frente al más avanzado, prolífico y necesario desarrollo de la salud mental comunitaria y la prevención primaria en salud mental.

Su condición de niña realza la importancia de la situación de Mariela como caso índice para todas las edades de la salud mental, por la mayor prevalencia de internaciones en la adolescencia o adultez y porque enciende las alertas ante la lisa y llana ausencia de un sistema de salud mental, nacional, provincial o municipal, fuera de las grandes ciudades.

La patología mental, con sus variables biológicas, psicológicas y socio-históricas, demuestra en las más diversas partes del mundo, que su existencia no es arbitraria ni respeta reduccionismos ni límites demográficos de ningún tipo; y la pandemia por COVID-19 recordó al mundo entero la importancia de priorizarla. Incluso a los mismos organismos internacionales que, obnubilados de teoría, promueven cierres de instituciones, en lugar de un sistema de salud mental pública de avanzada y con complejidad creciente; con salvaguarda de los Derechos Humanos, con Promoción y Prevención Primaria de la Salud, con Salud Mental Comunitaria, con Hospitales Generales y con Hospitales especializados que, entre otras funciones, sepan y puedan contener internaciones involuntarias de todas las edades, distribuidos en todo el país.

Crear que todo hospital general -en cualquier lugar del país- puede estabilizar, en una internación

de salud mental, cuadros graves y descompensados en pacientes sin conciencia de situación (internaciones clínicamente involuntarias, más allá del requisito legal de involuntario a todo niño/a), no sólo parece una mirada groseramente ingenua o negacionista de la patología mental sino que también parece una mirada altamente riesgosa y reduccionista. Ésta última, supone que estabilizar un paciente dependería, médicamente, de sólo “dar en la tecla” con la medicación, desconociendo la dimensión humana y psicoterapéutica de la asistencia en psiquiatría (¿el meollo de la especialidad?) y de todo acto médico. Sumado a ello, se desconoce la experiencia de todo el personal de un hospital especializado (profesionales de todas las disciplinas, áreas y rangos, acompañantes terapéuticos, talleristas, docentes, personal de maestranza, de cocina, porteros, etc.) en el manejo de situaciones específicas y complejas, además de la cuestión edilicia y de la brutal inexistencia de psiquiatras y psiquiatras infanto-juveniles distribuidos razonablemente en la amplia geografía del país.

La lucha contra los reduccionismos y en favor de los derechos de las personas con padecimiento o patología mental se da en las universidades, residencias, asociaciones y gremios; la lucha contra el estigma en salud mental se da también en lo cotidiano, lo familiar, en los barrios, los consultorios, las escuelas, los ámbitos laborales; nada de esto se gana por sí solo en las salas de internación de los hospitales; tampoco en los Hogares. Visto desde estos lares, ¿será la derivación de Mariela un resabio de la medieval pena de destierro por “mala conducta social”? (Asenjo González, 2014).

A más de 10 años de la aún controvertida Ley 26.657 -en aspectos, no en espíritu- y en camino a los 10 años de su reglamentación (2013), quizá tenga más impacto poblacional lo que hay por desarrollar en materia de salud mental, que lo que hay por adecuar u optimizar -no cerrar- pero esto pertenece al ámbito de las opiniones personales.

Incluso con la pandemia por COVID-19 aún a cuestas y sus efectos en la salud mental aún por verse, cabría preguntarse qué aprenderíamos para el conjunto si miráramos las partes con otros lentes; cabría preguntarle a la niña Mariela por el funcionamiento de los hogares, por el sentido de la división en conviviales y especializados.

Qué respondería Mariela si le preguntáramos ¿qué tienen en común la sensación de desamparo en un Hogar y en un Hospital General del interior del país?, ¿no necesitamos más especialistas y más lugares es-

pecializados en el país para ayudarte? Y nosotros preguntarnos ¿cuáles son los riesgos de cerrar hospitales especializados para los distintos escenarios de la salud mental en la Argentina?

Todas preguntas acuciantes que requieren respuestas urgentes.

Conflicto de intereses: *el autor declara no presentar conflicto de intereses.*

Agradecimientos: *a Mariela, por permitirnos aprender a partir de su sufrimiento.*

Referencias bibliográficas

- Asenjo González, M. (2014). La exclusión como castigo. La pena de destierro en las ciudades castellanas del siglo XV. *Anales de la Universidad de Alicante. Historia Medieval*, 18, 63–93. <https://doi.org/10.14198/medieval.2012-2015.18.02>
- Asociación Franco-Argentina de Psiquiatría y Salud Mental. (2004). *Clasificación Francesa de los Trastornos Mentales del Niño y del Adolescente* (CFTMEA-R-2000) Polemos.
- Censo Nacional (s/d). *Población 2010*. (Último acceso: 6 de noviembre de 2020). <https://www.ign.gob.ar/NuestrasActividades/Geografia/DatosArgentina/Poblacion2>
- Congreso de la Nación Argentina. (s/d). *Ley Nacional de Protección Integral de los Derechos de Niños, Niñas y Adolescentes* (No 26.061). (Último acceso: 8 de noviembre de 2020). <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/110000-114999/110778/norma.htm>
- Congreso de la Nación Argentina. (s/d). *Ley Nacional de Salud Mental* (No 26.657). <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/175000-179999/175977/norma.htm> (Último acceso: 12 de noviembre de 2020).
- De la Aldea, E. (2014). La subjetividad heroica: Un obstáculo en las prácticas comunitarias de la salud. *Los Talleres - Cuidar al Que Cuida*, 1(1), 7–26.
- Fédération Française de Psychiatrie. (2017). *Clasificación francesa de los trastornos mentales del niño y del adolescente R-2012 (5ta. Edición). Clasificación francesa de los trastornos mentales del adulto R-2015 (1ra edición)*. Polemos.
- Golse, B., Botbol, M., Bursztejn, C., & Portelli, C. (Eds.). (2020). *Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent-R-2020. Classification psychopathologique et développementale*. (6ta. edición). Presses de l'École des Hautes Études en Santé Publique.
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *Herramienta de codificación de la CIE-11*. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11a. revisión - estandarización mundial de la información de diagnóstico en el ámbito de la salud. https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/es/release (Último acceso: 8 de noviembre de 2020).
- Winnicott, D. W. (1967). El concepto de individuo sano. *En El hogar, nuestro punto de partida: Ensayos de un psicoanalista* (p. 336). Paidós.

Características de un dispositivo ambulatorio intensivo en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias

Characteristics of an intensive outpatient device in the treatment of Substance use Disorders

Diana Milena Berrio Cuartas¹, Ana Karina Hurtado Márquez¹, Timoteo Bovino¹

Resumen

El trastorno por uso de sustancias (TUS) altera significativamente el rendimiento social, familiar y laboral del paciente, así como su salud física y mental. El Dispositivo Pavlovsky (DP), cuyas características se describen en este artículo, tiene una modalidad de tratamiento de carácter ambulatorio e intensivo para usuarios cuyo estado de gravedad no requiere internación, pero sí un abordaje de mayor intensidad que los tratamientos ambulatorios tradicionales. El DP, creado en Buenos Aires, Argentina, tiene una batería de propuestas terapéuticas protocolizadas dentro de un marco preestablecido, adaptadas a las necesidades del paciente. Debido a su carácter intensivo, brinda mayor contención psíquica y promueve la abstinencia en los usuarios, quienes por su patología presentan rasgos comunes de ambivalencia a suspender el consumo de las sustancias problema. La propuesta terapéutica se caracteriza por ofrecer y promover el uso de herramientas y estrategias para la vida cotidiana a partir de terapia grupal intensiva, individual, consulta psiquiátrica, toxicológica, asistencia a talleres, formación de una red participativa, a los cuales se les brinda un espacio grupal de contención, orientado a la psicoeducación en el acompañamiento al paciente. El DP cuenta con equipos interdisciplinarios con diversos marcos teóricos. Sus profesionales mantienen comunicación fluida, con espacios formales de intercambio, actuando en la direccionalidad de los tratamientos en general y profundizando cada caso en particular.

Palabras clave: Dispositivos ambulatorios - Abuso de sustancias - Conducta adictiva, Tratamiento intensivo ambulatorio - Intervenciones grupales.

Abstract

The Substance Use Disorder (SUD) alters the patient's social, family and working performance significantly, together with Mental and Physical Health. The Dispositivo Pavlovsky (DP) is an outpatient and intensive treatment modality for users/clients that do not require an inpatient facility but do need a more intense approach than traditional/classic out patient treatment. The DP has a variety of therapeutic offers with a protocol in a pre established setting, adapted to the patient's needs. The treatment intensive given characteristic, it provides a better psychical support and promotes abstinence among the users/clients, who, because of their pathology, present common features of ambivalence towards suspending the consumption of the problematic substance. Overall, the therapeutic proposal is characterized by offering and promoting the use of tools and strategies for the daily life, such as intensive Group Therapy Setting, Individual Therapy, Psychiatric Consultation, Toxicology consultation, attendance to workshops, creating a participatory network, that provides a group setting support oriented to wards psychoeducation, and accompaniment of the patient. The DP has interdisciplinary teams with diverse theoretical frameworks. These professional keep a fluid communication, with formal exchange settings, intervening in the directionality of the treatment in general and delving deep in each particular case.

Keywords: Outpatient treatment - Substance abuse - Addictive behavior - Intensive outpatient treatment - Group intervention.

RECIBIDO 30/8/2021 - ACEPTADO 6/12/2021

¹Médico Psiquiatra. Miembro del equipo asistencial del Dispositivo Pavlovsky.

Autor de referencia:

Diana Milena Berrio Cuartas

dianaaoasis@yahoo.com

Lugar de realización del trabajo: Centro asistencial del Dispositivo Pavlovsky.

Introducción

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) “4,4 millones de hombres y 1,2 millones de mujeres de América Latina y el Caribe sufren trastornos causados por el uso de drogas en algún momento de su vida” (Organización Panamericana de la Salud, 2021). En el Estudio Epidemiológico de Salud Mental en población general de la República Argentina publicado en el 2018 el 10.4% de los encuestados presentaban algún tipo de trastorno por consumo de sustancias (Stagnaro et al, 2018).

El trastorno por uso de sustancias (del inglés TUS) está definido como una entidad clínica crónica con alteración neurobiológica. Confluyen en la etiología de este trastorno factores genéticos, psicosociales y ambientales, que se caracterizan por conductas como el *craving*, problemas en el control del uso de la sustancia, uso compulsivo de la misma y continuidad del consumo, a pesar del daño físico y/o psíquico (Calvo-García et al., 2016; Portero Lazcano, 2015).

La obtención y el consumo de la sustancia alteran significativamente el rendimiento social, familiar y laboral del paciente. El TUS es muy complejo y también lo es su abordaje. Este trastorno aparece en cualquier sujeto inmerso en un escenario cultural específico, en búsqueda de novedad, gratificación inmediata a la búsqueda de estímulos y alivio de las tensiones rutinarias o del malestar psíquico (Capece, 2008). Los resultados terapéuticos dependen en gran medida de la adherencia al tratamiento (Velázquez Benítez et al., 2016).

A finales de los años ochenta y principios de los noventa del siglo XX, apoyados por la investigación neurológica y los hallazgos de los fundamentos neurológicos a la adicción (el circuito de recompensa cerebral), los enfoques cognitivos comenzaron a ser los más usados para el abordaje de las adicciones (Capece, 2008).

Actualmente, en el tratamiento de las conductas adictivas, se destaca la aplicación de desarrollos teóricos como el de Prochaska y Di Clemente con la “entrevista motivacional” (Templos Nuñez, & Navarrete, 2014), las estrategias de “prevención de recaídas” de Marlatt y Gordon (Risso et al., 2019), el “manejo de contingencias” de Silverman (García Rodríguez, 2008), las aproximaciones motivacionales de Miller (Templos Nuñez, & Navarrete, 2014), la psicoeducación y el modelo de reducción de daños (Velázquez Benítez et al., 2016).

Los pacientes afectados por el TUS circulan por diferentes dispositivos de tratamiento en función de su gravedad clínica. Si ésta implica un riesgo vital in-

minente, como en el caso de las urgencias clínicas, se indica la internación hospitalaria como primera medida para el cuidado general y evaluación de estrategias terapéuticas a fin de atender el síndrome de abstinencia (Echeburúa et al., 2004; López-Núñez et al., 2016). Estos cuidados suelen llevarse a cabo en servicios de toxicología o de clínica médica, seguidos, dependiendo del caso, de una internación en servicios de salud mental. Luego de la compensación del cuadro agudo se suelen indicar diversos dispositivos para el tratamiento ulterior, como comunidades terapéuticas, grupos terapéuticos o abordajes tradicionales de salud mental de tipo ambulatorios. Estos espacios, generalmente desarticulados entre sí, tienen poca eficacia. A medida que se ha avanzado en la investigación del TUS se ha reconocido la importancia de los tratamientos integrales que involucran el entorno social y la comunicación o conocimiento de las diferentes instituciones que, eventualmente, intervienen en la problemática a tratar.

El *National Institute on Drug Abuse* de los EE. UU., ha publicado los “Principios de tratamientos para la drogadicción: Una guía basada en las investigaciones. Principios de tratamientos eficaces” (NIDA, 2020), los cuales de manera resumida definen que un tratamiento eficaz debe considerar:

- El TUS como una enfermedad compleja pero tratable.
- El tratamiento para el TUS debe estar disponible de manera permanente.
- El tratamiento eficaz para el abandono del consumo de sustancia debe valorar las diversas necesidades de la persona: alteraciones clínicas (HIV y hepatitis, enfermedades metabólicas como diabetes, hipercolesterolemia o alteraciones cardíacas), psicológicas, sociales, y legales.
- Un tratamiento eficaz requiere su mantenimiento por un periodo de tiempo adecuado.
- La eficacia del tratamiento se basa en la implementación de grupos y actividades que ayuden a desarrollar habilidades para sustituir el consumo de la sustancia y actividades vitales constructivas y gratificantes.
- Se debe considerar tratamientos con psicofármacos para el manejo de síntomas de abstinencia y sustitución de la sustancia como es el caso de los opioides.
- Evaluar permanentemente el tratamiento de cada paciente y modificarlo en caso de que sea necesario.

- La desintoxicación médica es sólo la primera etapa del tratamiento para la adicción y por sí sola rara vez es suficiente para ayudar a los pacientes a lograr abstinencia y recuperación.
- El tratamiento no tiene que ser voluntario para ser eficaz.
- Pueden ocurrir recaídas durante el tratamiento por consumo de sustancias.

En el presente artículo, se describe el esquema de tratamiento en el Dispositivo Pavlovsky (DP), un Dispositivo Ambulatorio Intensivo (DPI) para pacientes con TUS, cuya sede principal se encuentra en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Esquema de tratamiento en el DAI del DP y descripción de las herramientas para pacientes

El DP despliega una estrategia a cargo de un equipo de profesionales ante un problema de salud mental grave ocasionado por el TUS, considera la rehabilitación y las necesidades de apoyo social específicas a la persona afectada, durante un período de tiempo indefinido que reduce la necesidad de internación y aumenta la adherencia al tratamiento. Este DAI es importante para el tratamiento de patologías crónicas (Dieterich et al., 2017). La definición de la APA (*American Psychiatric Association, 1995*) establece que un tratamiento es intensivo, cuando el usuario asiste al mismo un mínimo de tres horas a razón de tres veces por semana. Una alta frecuencia de contacto entre el equipo y el paciente es una variable documentada de mayor eficacia del programa (*American Psychiatric Association, 1995*; Timko, 2008).

El tratamiento intensivo se divide en tres etapas: admisión, tratamiento y mantenimiento. La puerta de entrada al dispositivo es la entrevista de admisión. A partir la página Web de la institución se ofrece respuesta inmediata a cualquier consultante. La entrevista inicial puede ser realizada por distintos miembros del equipo. El 50% de los consultantes concurren a la admisión y de éstos el 50% comienza la experiencia terapéutica (Pavlovsky et al., 2020). La respuesta debe ser pronta y eficaz.

Se practica una primera evaluación del consultante y de las circunstancias vinculadas al consumo: ¿Cuáles sustancias consume?, ¿desde cuándo consume sustancias?, ¿en qué contexto consume? La respuesta a esas preguntas brinda una primera impresión de las implicaciones personales, familiares y sociales del

consultante. En la admisión al DAI se evalúa si éste es la mejor alternativa para el paciente, o si se requieren otras instancias previas: internación para desintoxicación o tratamiento de enfermedades clínicas agudas. Se indaga acerca de los motivos del inicio del tratamiento y se inicia la etapa de pre-contemplación o contemplación del abandono del consumo (Templos Nuñez, & Navarrete, 2014).

Es importante mencionar que, aunque el DAI está indicado para patologías severas e incluso para pacientes recién externados de tratamientos de internación por salud mental, si el paciente no está compensado psiquiátricamente, no cuenta con red de apoyo social o no tiene intenciones de seguir alguna de las indicaciones iniciales de los profesionales, no puede ser admitido, al menos en ese momento. Se tienen en consideración “los criterios de exclusión de Fishman” planteados en 1999: “psicosis aguda, psicosis crónica con deterioro neuropsicológico severo, retraso mental y comportamiento o ideación que sugiere un riesgo para sí mismo o para otros” (Fishman et al., 1999).

En el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol se han descrito técnicas para tratar los procesos automáticos asociados al consumo. Se está investigando un conjunto de programas de capacitación computarizados, asociados al entrenamiento de modificación de sesgo cognitivo (CBM) los cuales buscan cambiar el sesgo de atención, de enfoque y de memoria (Bratti-van der Werf et al., 2018). En el caso del DP las herramientas están elaboradas según el modelo *Patient Centered Care* (PCC), es decir, “centradas en el paciente”, que están relacionadas con el cuidado integral, la psicoterapia individual, el compartir toma de decisiones y crear vínculo terapéutico de acuerdo a las características personales del paciente (Marchand et al., 2019).

En el DP se aplica la app VLOV. La iniciativa está orientada a que el paciente se vincule activamente durante y con su tratamiento. El mismo ingresa su información personal, el nombre de su terapeuta individual y los datos de su obra social para ser usados en caso de emergencia. Así, el paciente tiene todos los días un conteo del tiempo que lleva de abstinencia (dividido en horas, días y meses) que tendrá que reiniciar en caso de recaída en el consumo. Con la VLOV el paciente registra cómo está su estado de ánimo (“En riesgo de recaer”, “Excelente”, “Muy bien”, “Regular”, “No sé cómo me siento”). Esto sirve de monitoreo del estado de ánimo para el paciente mismo y por supuesto, para sus terapeutas, quienes pueden decidir intervenciones farmacológicas, frecuencia de grupos

terapéuticos u otras indicaciones que eviten recaídas en el consumo. Además, la VLOV cuenta con *tracks* de meditación que pueden ayudar a disminuir la ansiedad, el deseo de consumo, etc. El paciente también cuenta con un botón directo al teléfono de emergencia que señaló a su ingreso, en caso de tener que activar el protocolo de recaída en el consumo y otro botón denominado “Necesito ayuda”, que da las opciones de “Llamar a alguien cercano”, “Llamar a mi terapeuta”, “Llamar a emergencias”, “Meditar” y “Repasar protocolo”. Todos los días el paciente recibe un e-mail en su casilla personal, recordando la agenda de grupos terapéuticos y talleres. Esto mejora la adherencia e implicación en el tratamiento (Figura 1).

La etapa de admisión incluye los pacientes que recién son ingresados al dispositivo. En ella es fundamental cumplir con varios requisitos, entre ellos: evaluación por la toxicóloga del equipo quien reali-

za chequeo clínico completo, antecedentes clínicos y estado clínico asociado a la sustancia problemática. Además, se incluye un chequeo odontológico y nutricional. Se realiza una evaluación psiquiátrica inicial y la designación de un psicoterapeuta individual con quien el paciente comienza un seguimiento semanal, aunque, en algunos casos, la frecuencia es mayor (ver Cuadro 1).

En esta etapa inicial del tratamiento se define la red de apoyo con la que cuenta el paciente, entre las características de la red de apoyo se espera que cada paciente tenga al menos una persona como red; ésta funciona como sistema de aviso y alerta de dificultades y problemas y potencia y amplifica los principios terapéuticos del programa en el ámbito cotidiano (Pavlovsky et al., 2020).

Los pacientes de admisión cuentan con dos grupos diarios a los que se agrega una “clase” de “entrenamiento en herramientas”, de frecuencia semanal. También pueden incluirse en talleres. Las primeras cuatro semanas representan un momento sensible por la alta posibilidad de abandonos documentados en la bibliografía, en particular para aquellos con una dependencia a la cocaína (Veach et al., 2000; Barnicot, & Crawford, 2019).

El paciente que cumple con los objetivos pautados para la primera etapa, pasa a tratamiento. En esta etapa los pacientes ya tienen entrenamiento en las herramientas disponibles, como el protocolo de crisis (llamada a su servicio de asistencia clínica urgente en caso de recaída en el consumo para la evaluación clínica en el lugar) y la VLOV; comienzan su asistencia a grupos terapéuticos diarios y establecen un vínculo terapéutico con su psicólogo y su psiquiatra. Uno grupos terapéuticos es específico para “prevención de recaídas”. Una vez a la semana se realizan “encuentros de red” que implican la asistencia de los miembros de las redes de apoyo social con las que cuentan los

Figura 1. Aplicación VLOV



Cuadro 1. Objetivos de la entrevista de admisión

1- Promover un encuentro empático	2- Identificar contactos significativos	3- Detectar trastornos mentales comórbidos	4- Evaluar severidad
5- Evaluar riesgo de vida	6- Determinar diagnóstico	7- Determinar capacidad funcional	8- Identificar recursos de funcionamiento general
9- Identificar variables socioculturales relevantes para el tratamiento	10- Identificar cuál es el problema dominante	11- Determinar el estadio del proceso de cambio	12- Configurar un plan integral de tratamiento

pacientes, con el objetivo de entrenar también a los familiares y amigos en el proceso de recuperación del paciente y en el apoyo que requiere cada uno para el mantenimiento de la abstinencia y la recuperación. La red de apoyo también es entrenada para actuar en caso de consumo y en la activación del protocolo de crisis.

Las indicaciones de asistencia las define el equipo tratante. En caso de que el paciente no cumpla adecuadamente con estas indicaciones, es llamado por el coordinador del DAI para consultar las razones del incumplimiento e incentivar la participación activa en los grupos terapéuticos y talleres correspondientes.

El DAI también cuenta con otros espacios terapéuticos como los talleres de actividad física, espacio creativo, cine debate, meditación. También se encuentran en agenda “grupos específicos del dispositivo” como el taller para mujeres en tratamiento, el de integración sociolaboral, el de pares, el de cesación tabáquica y el de terapia dialéctico conductual (DBT). Éste último ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad y se está implementando para el tratamiento por consumo de sustancias, especialmente para entrenar a los pacientes en la identificación emocional y su control (Sánchez et al., 2011).

El DP cuenta con el “Dispositivo de Noche”, destinado a pacientes en estadio pre-contemplativo frente al cambio, que tienen una severidad similar a los demás pacientes admitidos, pero expresan una negativa

a participar en un programa de alta exigencia, cómo lo supone el programa general. Actualmente se está estudiando la adherencia al tratamiento de los pacientes que participan y los factores del Índice de Severidad de Adicción (Urshel et al., 2003) diferenciales entre ambas modalidades.

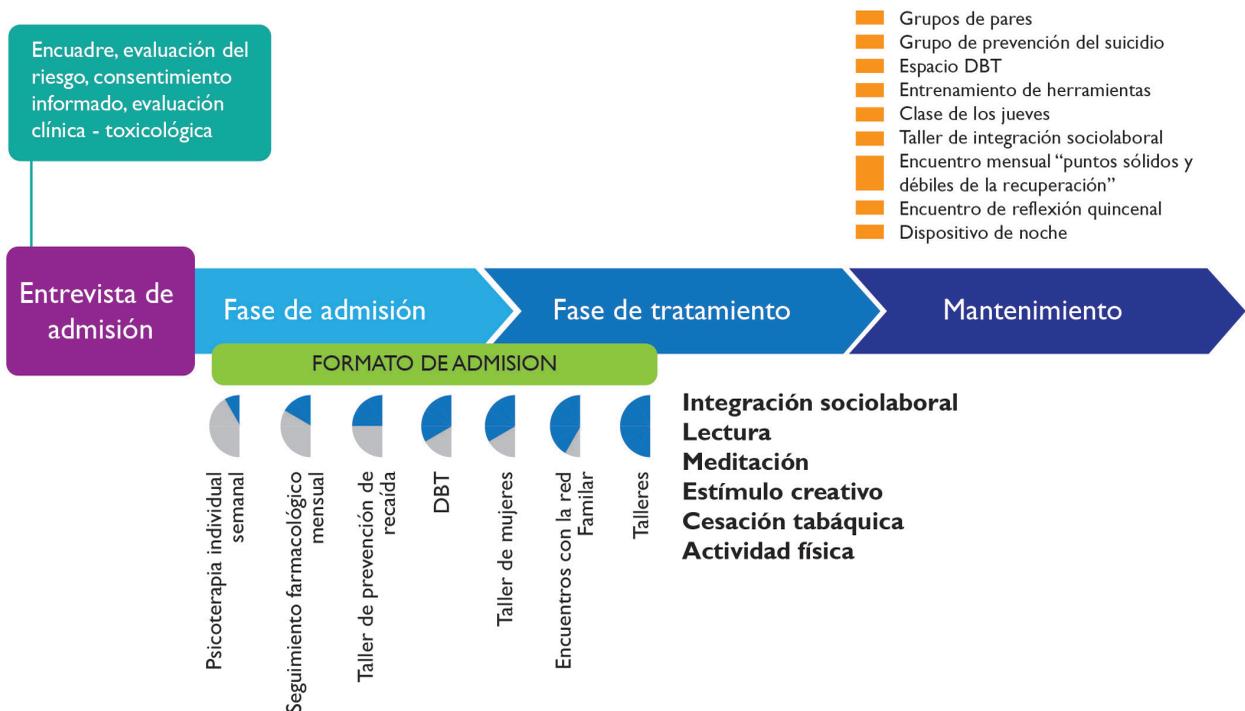
La tercera etapa del tratamiento corresponde al “mantenimiento”. En ella los pacientes están adheridos a la propuesta terapéutica y cuentan con un espacio específico para continuar. El tiempo estimado de permanencia del paciente en la propuesta asistencial oscila entre los 12 a 18 meses con abstinencia global. Esto se asocia al modelo MATRIX (González et al., 2013), según el cual la permanencia del paciente en tratamiento es un predictor a futuro de una evolución más favorable. La abstinencia global disminuye el riesgo de recaídas en el consumo (Veach et al., 2000; Pavlovsky et al., 2020).

En el DP se ha observado una relación directamente proporcional entre la frecuencia semanal y una evolución positiva en términos de adherencia y problematización del consumo. En algunos casos puntuales, se indica la “Asistencia Diaria” (AD) a razón de siete días por semana.

A todo lo largo del tratamiento en DP se completa una Historia Clínica (HC) de tipo electrónica.

En el Cuadro 2 se brinda un esquema de las etapas del tratamiento que se han enumerado.

Cuadro 2. Etapas del tratamiento en el dispositivo ambulatorio intensivo (DAI)



Características del equipo terapéutico

Enrique Pichón-Rivière describe que "... a mayor heterogeneidad de los miembros de un grupo, heterogeneidad regida a través de la diferenciación de los roles desde los cuales cada miembro aporta su bagaje de experiencias vividas, sus conocimientos adquiridos, como así también sus diferencias, logra la suma de información que se potencia dando lugar a un cambio cualitativo y a una mayor productividad" (Jasiner, 2008). Esta es la base fundamental del intercambio entre profesionales del DP.

La necesidad de la organización de las tareas genera una dinámica de cambio (Del Cueto, & Fernández, 2002), lo que establece el valor simbólico de la reunión de equipo. Se busca que la reflexión consciente ofrezca un consenso en decenas de decisiones que impactan en la constitución de calidad de vida de los pacientes graves que presentan una dependencia a algún tipo de sustancias y de su entorno familiar (Nutt et al., 2007). Se realiza un análisis detallado de las situaciones emergentes, sin que estas superen la voracidad de la urgencia. El DP funciona como una "maquinaria en constante movimiento" (Pavlovsky et al., 2020).

El trabajo en equipo se orienta a cumplir distintas funciones que apuntan a la diversidad de formaciones disciplinarias y construye un conocimiento a partir de lo grupal, por lo que establece la necesidad de generar un vínculo colaborativo, de confianza y motivación que invita a los pacientes a participar de los diferentes espacios individuales y grupales como talleres, y la adquisición en la práctica de habilidades como es el protocolo de crisis, instaurando un abordaje integral que pueda ofrecer un tratamiento acorde a las necesidades del consultante.

Vale aquí señalar el concepto de apuntalamiento de Kaës (1996). Éste incluye la idea que el apoyo es equivalente a sostén, la relación de apoyatura es recíproca y simultánea entre quienes apoyan y quien se siente apoyado, como, por ejemplo, los miembros del equipo asistencial del dispositivo se sostienen entre sí. Entregan su narcisismo individual al grupal permitiendo crear dinámicas que favorezcan la resolución de situaciones de crisis social y personal de los pacientes en consumo.

En el marco del tratamiento, el vínculo de confianza sólido que se construye en el día a día permite que algunos pacientes comiencen a problematizar su consumo, se preparen para cambiar y eventualmente lo hagan (Pavlovsky et al., 2020). Es común que en este tipo de pacientes lo repetido hasta el hartazgo sea que

todos ellos mienten y que sólo algunos de ellos quieren mejorar, ubicándolo en un rol devaluado y poco confiable. El equipo del DP pretende invertir esa ecuación y poner el acento en convertirse en un recurso confiable para el consultante.

La confianza hacia el equipo se construye en base a una serie de premisas: honestidad con el paciente, condiciones de contacto con la red claras y transparentes, disponibilidad cotidiana, coherencia entre aquello que señalamos como preocupación y nuestro accionar, presencia en las crisis, compromiso ético y clínico de evaluar periódicamente si el tratamiento funciona o no, formulación de objetivos verificables, solicitud de una segunda opinión cuando es necesario, intervención en caso de riesgo cierto e inminente para proteger la seguridad y la vida del paciente y/o la de sus allegados. Por último, las intervenciones siguiendo el estilo y la filosofía de un DAI, son realizadas activamente a partir de una escucha receptiva y reflexiva, sin juzgar, que permiten validar los sentimientos que vivencian los pacientes y sus familias en el proceso terapéutico.

La evaluación médica psiquiátrica en el DAI

El médico psiquiatra tiene como responsabilidad una serie de funciones específicas: identificar el riesgo y actuar en consecuencia, evaluar la comorbilidad psiquiátrica -si es necesario implementar una estrategia psicofarmacológica para aliviar síntomas de abstinencia y/o reducir el *craving*, así como tratar un trastorno psiquiátrico asociado-; derivar a niveles de mayor complejidad médica (ej: síndromes de abstinencia severos) o a efectores de la red de salud mental (ej: riesgo cierto e inminente); promover las interconsultas con colegas médicos, monitorear en términos psicopatológicos la evolución del paciente; informar los efectos del abuso de sustancias sobre su salud, discutir opciones de abordaje a su problemática de consumo; reevaluar periódicamente si el dispositivo actual de tratamiento aplicado es el adecuado, comparar impresiones subjetivas con el terapeuta y entrevistar a la familia o red del paciente, como funciones principales.

Cada paciente es asistido por un psiquiatra, con independencia de si tiene indicación farmacológica o no. A tal efecto se utiliza el modelo de trabajo para la entrevista psiquiátrica del Manual de trabajo del DP para el tratamiento de consumos problemáticos (Pavlovsky et al., 2020).

El psiquiatra suele realizar una agenda de temas sobre el estilo de consumo en forma colaborativa con

el paciente. Es frecuente que el paciente desee interrumpir una sustancia-problema, pero no abandonar todo tipo de consumo. Lejos de ser un tema de confrontación, se trabaja ese motivo de consulta; no sin señalar que la propuesta de tratamiento propone una abstinencia global de sustancias psicoactivas, en razón de que mantener el consumo de sustancias se asocia a una peor evolución. Los pacientes suelen ser precisos en distinguir cualitativamente qué sustancias representan un problema mayor para ellos y cuáles no; aunque suelen fallar notablemente en dimensionar el impacto del consumo (de cualquier sustancia) en el desencadenamiento de una recaída.

En las instancias iniciales de tratamiento se realiza un *screening* cuyos resultados aportan datos complementarios para evaluar la dependencia de la sustancia o el grado de abstinencia. A tal efecto se emplean las siguientes herramientas:

- **Drug Screening Inventory** (Tarter, & Hegedus, 1991): tiene por objeto identificar áreas problemáticas de la vida de relación, evaluar el consumo de drogas en adolescentes y adultos y permite categorizar y cuantificar los indicadores del problema en su relación con diferentes trastornos de ajuste psicosocial.
- **CAGE** (1968) (Campo-Arias et al., 2009): es un cuestionario auto-administrado breve y sencillo, con gran utilidad en atención primaria para el *screening* de alcoholismo.
- **Test AUDIT** (1987) (Babor et al., 2001): elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un cuestionario breve y auto-administrado que explora cantidad y frecuencia del consumo, presencia de trastornos relacionados con el alcohol, sintomatología de dependencia y consecuencias negativas del consumo.
- **Test de Fagerström** (1978) (Arias Gallegos et al., 2018): es un test breve, fácil de realizar, tipo cuestionario de respuesta múltiple que evalúa diferentes aspectos del comportamiento del fumador y estima el nivel de adicción.
- **Evaluación Neurocognitiva**: es imprescindible por múltiples causas: 1) el abuso a largo plazo se manifiesta con deterioro del control ejecutivo (inhibitorio) de la memoria de trabajo y de la toma de decisiones, 2) los déficit cognitivos influyen en el nivel funcional del paciente en su cotidianidad, 3) puede ser un factor de vulnerabilidad para el inicio y el mantenimiento de una adicción, 4) puede facilitar el desarrollo de recaídas, 5) puede limitar

los logros del paciente en un tratamiento. Los procesos cognitivos más afectados son la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, y es de buena práctica que exista una información neuropsicológica en la evaluación inicial (Bagnati, 2017). La herramienta que utilizamos al ingreso es el Test de evaluación cognitiva de Montreal (*Montreal Cognitive Assessment*, MOCA) (Loureiro et al., 2018). El MOCA es una herramienta de cribado, de uso libre, desarrollada originalmente en 2005, precisamente como respuesta a la dificultad para identificar la presencia de deterioro cognitivo con el MMSE. Constituye una batería de pruebas breves, de fácil administración, con una duración aproximada de 10 minutos, cuyo propósito es detectar la presencia de deterioro cognitivo leve y diferenciarlo de alteraciones cognitivas consecuentes al envejecimiento normal.

En términos de diagnóstico psiquiátrico con objetivos técnicos e instrumentales, en el DP se utilizan los criterios incluidos en los manuales diagnósticos vigentes (CIE 11 y DSM 5).

Otra herramienta empleada son los métodos de *screening* de detección de drogas en cualquier momento del tratamiento. Desde el momento en que ingresan al dispositivo los pacientes saben de la utilización de esta herramienta que sirve para que, a partir de un eventual resultado positivo, tomen dimensión de su consumo y se pueda trabajar sobre ello. Si el paciente se niega a realizar esas mediciones se considera el resultado como positivo. Lejos de tomar medidas punitivas o asumir un rol "policíaco", el equipo interviene de diferentes maneras para fomentar la abstinencia global y la adherencia al tratamiento. Los indicadores de un tratamiento exitoso se enumeran en el Cuadro 3.

La intervención psicofarmacológica

La intervención psicofarmacológica en los casos de adicciones suele obedecer a dos maneras de prescripción igualmente equivocadas: el uso excesivo e indiscriminado de fármacos, o, por el contrario, su no utilización, aunque se sabe que su eficacia está probada. El psiquiatra debe tener presente que la estrategia psicofarmacológica es una de las variables que puede fortalecer, mediante un uso racional, las probabilidades de que el paciente interrumpa su consumo de sustancias. Los fármacos utilizados para sedar al paciente con el objetivo de "que no consuma" o los estabilizantes del estado de ánimo "para disminuir los impulsos

Cuadro 3. Indicadores de un tratamiento exitoso dispositivo Pavlovsky

1. Acceso al sistema médico para el cuidado de problemas clínicos
2. Conformar una red de trabajo con el paciente
3. Disminuir el consumo de sustancias: frecuencia, cantidad, repercusiones
4. Interrumpir conductas de riesgo para sí y para terceros
5. Estabilizar problemas psiquiátricos
6. Incluir al paciente en un tratamiento de salud mental
7. Activar el proceso de cambio
8. Estimular la participación activa
9. Desarrollar una relación de confianza con el equipo tratante y compañeros de grupo
10. Incorporar gradualmente herramientas del proceso de recuperación

a consumir”, son de poca utilidad. En la actualidad, faltan estudios que aporten evidencia respecto a cómo complementar los abordajes psicoterapéuticos con los abordajes farmacológicos. Es así que predominan esquemas de polifarmacia sin evidencia científica, que, en muchos casos, sólo empeoran la evolución del paciente. En relación con la medicación se produce una situación sorprendente: una subutilización notable de medicamentos aprobados para dependencias específicas (nicotina, alcohol, opiáceos) y una sobre utilización de fármacos para casos en donde aún no se pueden extraer conclusiones firmes acerca del beneficio (cannabis, cocaína).

La medicación es útil y necesaria en el tratamiento sintomático de los síntomas de abstinencia a diversas drogas de abuso (Kranzler et al., 2014); como esquemas de reemplazo a opiáceos (ej: metadona); en la dependencia a la nicotina, la Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT, de la Argentina, ha aprobado los reemplazos de nicotina por medio de parches, chicles, spray, caramelos, el bupropión y la vareniclina; para la dependencia al alcohol en la cual se encuentran aprobados por la ANMAT el disulfiram y la naltrexona, en el tratamiento de trastorno mental comórbido (patología dual) y en indicaciones complementarias donde interviene el psiquiatra como, por ejemplo, en ciertas deficiencias o carencias dietéticas (vitaminas B, D, etc.).

Reunión clínica semanal

La tarea del equipo terapéutico de un DAI de pacientes con TUS es un desafío en varios órdenes ya sea por algunas posibles características de los consultantes o por la manera en que éstos convocan a los profesionales intervinientes. Algunas de esas características son:

- Son pacientes graves de alto riesgo, en consumo, ambivalentes y con sentimientos encontrados respecto de iniciar tratamiento, con frecuencia con problemas legales, vinculares y laborales.
- En muchas ocasiones presentan comorbilidad psiquiátrica, como trastornos psicóticos, del estado del ánimo, de la personalidad, por déficit de atención con hiperactividad, etc.
- Muchos presentan problemas clínicos como consecuencia del consumo y otros tienen antecedentes clínicos de base que empeoran con el uso de sustancias. Algunos ejemplos son: enfermedades de transmisión sexual (ETS), hepatopatías, cardiopatías, neuropatías, etc.
- Algunos pacientes admitidos en el dispositivo manifiestan sentimientos de desconfianza, desgaste o temor; mostrándose a la defensiva ya que han transitado por experiencias terapéuticas previas difíciles y/o negativas, como internaciones en comunidades terapéuticas, desintoxicación aguda en clínicas psiquiátricas, consultas a profesionales de la salud mental que han generado desconfianza o han tenido una actitud “expulsiva” y/o punitiva vinculada al consumo.
- Con frecuencia los pacientes son traídos por terceros (familiares, amigos, conocidos) y, generalmente, tienen muy poca motivación de realizar tratamiento. Estas características confrontan a los miembros del equipo de diversas maneras en su rol profesional:
- La formación en el tema específico de los TUS y su complejidad, generalmente abordada de manera insuficiente durante la carrera de especialista.
- Sus propios prejuicios y creencias como personas respecto a esta población de pacientes.

- La necesidad de una alta tolerancia a la frustración, aunque si se tiene un genuino interés para encarar esta tarea compleja y ardua, también puede ser muy gratificante.
- La intención de generar un vínculo de confianza tal que permita realizar psicoeducación a aquellos pacientes traídos por terceros, quienes generalmente se encuentran en la etapa pre-contemplativa de Prochaska y motivarlos a realizar tratamiento, así como problematizar su consumo.

Teniendo en cuenta estas consideraciones se estableció una reunión semanal obligatoria para los profesionales: psicólogos, psiquiatras, coordinador general, director del dispositivo y otros profesionales como nutricionista, terapeuta familiar y toxicóloga. Previo al encuentro los equipos terapéuticos envían al coordinador las situaciones puntuales de alarma de cada paciente a su cargo. Este espacio ayuda a que todo el equipo del dispositivo intercambie ideas y todos los profesionales puedan aportar o sugerir intervenciones a tiempo, como el uso específico de herramientas o entrevistas adicionales que “re-encuadren” al paciente en el tratamiento.

Al finalizar las reuniones semanales del equipo asistencial en el DP, los profesionales responden dos preguntas: ¿Cuál es el paciente que más le preocupa? Y ¿Cuál de los profesionales del equipo requiere más apoyo? Ambas fortalecen la comunicación y la ayuda entre colegas.

Ateneo clínico y cursos de formación

El ateneo clínico mensual es una actividad exclusiva para los profesionales del DP. Esta actividad académica toma como referencia un caso clínico particular o un tema clínico relevante para revisar de manera bibliográfica. Se invita a referentes especialistas en psiquiatría o psicología a pensar el caso o tema en cuestión. Se desarrollan interrogantes y se intenta generar consenso entre todos para el abordaje integral de cada paciente.

En el DP se sostiene que es fundamental la exposición ante los colegas. En el ateneo clínico cada uno de los profesionales aporta desde su propio conocimiento, recorrido teórico y clínico. Permite las diferencias de conceptos y argumentos que ayuden a pensar desde diversas perspectivas.

Desde 2020 el dispositivo cuenta con una plataforma docente, en la cual se imparten cursos virtuales que apuntan a la formación continua de los profesionales que conforman el equipo.

Conclusiones

El DAI es una de las propuestas más acordes a la complejidad del tratamiento de patologías crónicas, especialmente porque pretende generar conciencia de enfermedad y cambios de hábitos de vida en el ámbito de la comunidad del paciente.

El DP se plantea para pacientes con características específicas. Los mismos no podrán iniciar tratamiento en el caso de: estar en riesgo cierto e inminente, cursando una descompensación de enfermedad clínica o psiquiátrica, si no cuentan con red de apoyo social o si no tienen la intención de iniciar un tratamiento que promueva la abstinencia del consumo de sustancias.

Las herramientas con las que cuenta el DP se basan en conceptos neurobiológicos actualizados, entrevista motivacional propuesta teóricamente por Prochaska y Di Clemente, las estrategias de “prevención de recaídas” de Marlatt y Gordon, el “manejo de contingencias” de Silverman, las aproximaciones motivacionales de Miller, la psicoeducación, el modelo de reducción de daños, el entrenamiento de modificación de sesgo cognitivo (CBM) y el modelo *Patient Centered Care* (PCC) el cual promueve el desarrollo de herramientas clínicas “centradas en el paciente”.

El paciente en el DP es un agente activo del cambio, cuenta con psicoterapia individual, grupal, valoración psiquiátrica y toxicológica y talleres específicos para su tratamiento individual. Por lo tanto, se encuentra vinculado a un grupo de profesionales que permanentemente están en diálogo con él, en todas las etapas de su tratamiento.

En el marco de las teorías aplicadas para el desarrollo del dispositivo, se considera fundamental para obtener un mejor desempeño profesional clínico la investigación continua, las actividades formativas de los profesionales involucrados y las reuniones de equipo semanales.

El DAI del DP es una propuesta de tratamiento integral que el paciente realiza en su comunidad. Al ser condición de admisión contar con una red de apoyo se trabaja no solo con el paciente en particular sino con su entorno social, generalmente desgastado por tratamientos previos frustrados.

Conflictos de intereses: *la/os autoras/es forman parte del equipo del Dispositivo Pavlovsky.*

Referencias bibliográficas

- American Psychiatric Association. (1995). Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids.. *The American journal of psychiatry*, 152(11 Suppl), 1–59. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1>
- Arias Gallegos, W. L.; Huamani Cahua, J. C., & Choque Vera, R. (2018). Análisis psicométrico del test de Fagerström de dependencia a la nicotina en una muestra de estudiantes universitarios de Arequipa, Perú. *Acta méd. Peru*, 35(3), 174–179. <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci-art-text&pid=S1728-59172018000300006&lng=es&nrm=iso>
- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, G. (2001). Cuestionario de identificación de los Trastornos debidos al consumo de alcohol. *Pautas para su utilización en Atención Primaria*. WHO/MSD/MSB/01.6a. https://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDIT-manualSpanish.pdf
- Bagnati, P. (2017). *Evaluación neurocognitiva en adicciones*. En: Adicciones, M. Waisman Campos, A. Benabarre Hernández (Edits.). Editorial Médica Panamericana.
- Barnicot, K., & Crawford, M. (2019). Dialectical behaviour therapy v. mentalisation-based therapy for borderline personality disorder. *Psychol Med*, 49(12), 2060–2068. doi: 10.1017/S0033291718002878.
- Bratti-van der Werf, M. K., Laurens, M. C., Postel, M. G., Pieterse, M. E., Ben Allouch, S., Wiers, R. W., Bohlmeijer, E.T., & Salemink, E. (2018). Augmenting Outpatient Alcohol Treatment as Usual With Online Alcohol Avoidance Training: Protocol for a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protocols*, 7(3), e55. https://www.researchprotocols.org/2018/3/e55?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=JMIR_TrendMD_0
- Calvo-García, F., Costa-Ribot, J., & Valero-Piquer, R. (2016). Motivos de abandono temprano de pacientes en tratamiento ambulatorio de adicción a sustancias. *Revista Española de Drogodependencias*, 41(1), 41–55. <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/54890/5577357.pdf?sequence=1>
- Campo-Arias, A., Barros-Bermúdez, J.A., & Rueda-Jaimes, G. E. (2009). Propiedades psicométricas del cuestionario CAGE para consumo abusivo de alcohol: resultados de tres análisis *Rev Colomb Psiquiatr*, 38(2), 294–303.
- Capece, J. (2008). Repensando las adicciones: el paradigma cognitivo y el trastorno por dependencia. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 29(77), 527–536. <http://www.polemos.com.ar/docs/vertex/vertex77.pdf>
- Capece, J., & Pavlovsky, F. (2013). Farmacoterapia de los Trastornos por Dependencia de Sustancias. En: S. Wikinski y G. Jufe (Edit.). *Tratamiento farmacológico de los Trastornos Psiquiátricos*. (pp. 333–364). Edit Médica Panamericana.
- Del Cueto, A. M., & Fernández, A. M. (2002). Dispositivo grupal. Carrera de Psicología. Universidad. Nacional de Buenos Aires. <http://www.terras.edu.ar/biblioteca/30/30DEL-CUETO-Ana-Maria-FERNAN-DEZ-Ana-Maria-El-dispositivo-grupal.pdf>
- Dieterich, M., Irving, C. B., Bergman, H., Khokhar, M. A., Park, B., & Marshall, M. (2017). Intensive case management for severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD007906. DOI: 10.1002/14651858.CD007906.pub3.
- Echeburúa, E., De Corral, P., & Amor, P. J. (2004). Prevención de recaídas en las ludopatías. *Salud y drogas*, 4(2), 97–116. <https://www.redalyc.org/pdf/839/83940206.pdf>
- Fishman, J., Reynolds, & T. Redel, E. (1999). A retrospective investigation of an intensive outpatient substance abuse treatment program. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 25,185–196.
- García Rodríguez, O. (2008). Tratamiento conductual de la adicción a la cocaína. *Trastornos Adictivos*, 10(4), 242–51. <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-pdf-13131180>
- González, M., Martí-Esquitino, J., Botella, A., Infer, A., Couto, B., & Pons, D. (2013). Modelo Matrix: Manual del terapeuta: sesiones educativas para familias 2013/03. https://www.researchgate.net/publication/314078984_Modelo_Matrix_Manual_del_terapeuta_sesiones_educativas_para_familias
- Jasiner, G. (2008). Coordinando grupos. Una lógica para los pequeños grupos. Lugar Editorial.
- Kaës, R. (1996) El grupo y el trabajo del preconscious en un mundo en crisis. *Revista de la Asociación Argentina de Psicología y Psicoterapia de Grupo*. 19; 77–101.
- Kranzler, H. R., Feinn, R., Gelernter, J., Pond, T., & Covault, J. (2014). Topiramate's reduction of body mass index in heavy drinkers: Lack of moderation by a GRIK1 polymorphism. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 22(5), 419–423. <https://doi.org/10.1037/a0037309>
- López-Núñez, C., Martínez-Loredo, V., Weidberg, S., Pericot-Valverde, I., & Secades-Villa, R. (2016). Voucher-based contingency management and in-treatment behaviors in smoking cessation treatment. *International journal of clinical and health psychology : IJCHP*, 16(1), 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2015.05.003>
- Loureiro, C., García C., Adana, L., Yacelga, T., Rodríguez Lorenzana, A., & Maruta, C. (2018). Uso del test de evaluación cognitiva de Montreal (MOCA) en América Latina: revisión sistemática. *Rev Neurol*, 66(12), 397–408. <https://www.neurologia.com/articulo/2017508>
- Marchand, K., Beaumont, S., Westfall, J., MacDonald, S., Harrison, S., Marsh, D. C., & Schechter, M. T., Oviedo-Joeke, E. (2019). Conceptualizing patient-centered care for substance use disorder treatment: findings from a systematic scoping review. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 14(1), 37. DOI: 10.1186/s13011-019-0227-0. PMID: 31511016; PMCID:
- Millar, W. R., Rollnick, S. (1999). La entrevista motivacional. Preparar para el cambio de conductas adictivas. Editorial Paidós.
- NIDA. (2020). (s/d). Principios de tratamientos eficaces. En: Principios de tratamientos para la drogadicción: Una guía basada en las investigaciones <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/principios-de-tratamientos-para-la-drogadiccion-una-guia-basada-en-las-investigaciones/principios-de-tratamientos-eficaces>. Último acceso: 15 de septiembre de 2021.
- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *The Lancet*, 369(9566), 1047–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60464-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60464-4)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (s/d). Abuso de sustancias. <https://www.paho.org/es/temas/abuso-sustancias>. Último acceso: 13 de septiembre de 2021.
- Pavlovsky, F. (2019). Disulfiram, historia, controversias y su utilización en la actualidad. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 30(146), 275–289.
- Pavlovsky, F. et al. (2020). *El dispositivo Pavlovsky para el tratamiento de los consumos problemáticos*, Manual de trabajo. Editorial Noveduc.
- Portero Lazcano, G. (2015). DSM-5. Trastornos por consumo de sustancias. ¿Son problemáticos los nuevos cambios en el ámbito forense? *Cuad med Forense*, 21(3-4), 96–104. <https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S1135-76062015000200002>
- Tarter, R.E., & Hegedus, A. M. (1991). The Drug Use Screening Inventory. *Alcohol Health and Research World*, 15(1), 65.
- Risso, M., Bulacia, A. V., Castelluccio, & M. C., Valdez, P. (2019). Estudio comparativo de la continuidad de tratamiento entre pacientes con trastorno por consumo de sustancias y pacientes con patología dual del Hospital “J. A. Fernández”, Argentina. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*. 30(145), 165–171. <http://www.polemos.com.ar/docs/vertex/vertex145.pdf><http://www.polemos.com.ar/docs/vertex/vertex145.pdf>
- Sánchez, L., Díaz-Morán, S, Grau-López, L., Moreno, A., Eiroa-Orosa, F. J., Roncero, C., Gonzalvo, B., Colom, J., & Casas, M. (2011). Tratamiento ambulatorio grupal para dependientes de cocaína combinando terapia cognitivo conductual y entrevista motivacional. *Psicothema*, 23(1), 107–113 <http://www.psicothema.com/>
- Stagnaro, J. C., Cia, A., Vázquez, N., Vommaro, H., Nemirovsky, M., Serfaty, E., Sustas, S. E., Medina Mora, M. E., Benjet, C., Aguilar-Gaxiola, & S., Kessler, R. (2018). Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina. *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 24(142), 275–299. <http://www.polemos.com.ar/docs/vertex/vertex142.pdf>

Templos Nuñez, L., & Marín Navarrete, R. (2014). Entrevista motivacional para la atención de las adicciones. En: A. Tena-Suck & R. Marín-Navarrete (Edits.). *Temas Selectos en Orientación Psicológica VIII: Orientación Psicológica y Adicciones* (pp.13-18). Manual Moderno.

Timko C. (2008). Outcomes of AA for special populations. Recent developments in alcoholism : an official publication of the American Medical Society on Alcoholism, the *Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*, 18, 373–392. https://doi.org/10.1007/978-0-387-77725-2_21

Urshel, H. C., Blair, J., & McLellan, A.T., Trad: Morales JD. (2003). *Índice de Severidad de adicción*. 5ta Edición. Versión compatible al Censo Clínica/De Entrenamiento (Patrocinado por: Sistemas Quickstart, Inc.). <https://studylib.es/doc/6371921/indice-de-severidad-de-adicci%C3%B3n-5ta-edici%C3%B3n-versi%C3%B3n-compa>.

Veach, L. J., Remley, T. P., Jr, Kippers, S. M., & Sorg, J. D. (2000). Retention predictors related to intensive outpatient programs for substance use disorders. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 26(3), 417–428. <https://doi.org/10.1081/ada-100100253>.

Velázquez Benítez, D., Friman Rodríguez, N., & González García, M. (2016). Programas de reducción de daños en las adicciones, un dilema ético. *Correo Científico Médico de Holguín*, 20(4), 804-809.

Consenso argentino sobre diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento

Argentine consensus on the diagnosis and therapeutics of treatment resistant schizophrenia

Alejo Corrales¹, Manuel Vilapriño Duprat², Carlos Benavente Pinto³, Cristian Garay⁴, Ricardo Corral⁵, Pedro R. Gargoloff⁶, Aníbal Goldchluk⁷, Guillermo Hönig⁸, Gabriela Jufe⁹, Fabián Lamaison¹⁰, Eduardo A. Leiderman¹¹, Carlos Morra¹², Federico Rebok¹³, Pedro Damián Gargoloff¹⁴

Resumen

Aproximadamente el 30% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia no responden al tratamiento con antipsicóticos produciendo una importante carga de la enfermedad. La Esquizofrenia Resistente al Tratamiento (ERT) se define como la falta de respuesta a dos antipsicóticos de diferente clase, administrados en dosis adecuada durante 6 semanas. La clozapina es el único fármaco aprobado para tratar la ERT, sin embargo, uno de cada tres pacientes no responde a este fármaco. Existen algunas estrategias disponibles para el tratamiento de los pacientes con ERT que no responden a la clozapina, pero la evidencia de estas estrategias continúa siendo escasa y de mala calidad. En este consenso presentamos el resultado de un trabajo conjunto de expertos pertenecientes a las principales asociaciones científicas de Argentina bajo el auspicio de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biología (AAPB). El objetivo de este trabajo es desarrollar un consenso con recomendaciones sobre el tratamiento de la ERT. Para ello se llevó a cabo una revisión formal de la literatura científica y luego el panel de expertos respondió 35 preguntas sobre los temas más importantes en relación a ERT. Una modificación del método Delphi fue usado para consensuar los aspectos más relevantes sobre ERT, en función de ambas actividades y de la experiencia del panel de expertos, luego se analizaron y se discutieron los resultados obtenidos. Como corolario se elaboró un documento consensuado con recomendaciones sobre los principales puntos de la ERT, el mismo estará disponible para la comunidad científica y para cualquier otro organismo público o privado relacionado con esta problemática de salud.

RECIBIDO 29/10/2021 - ACEPTADO 26/11/2021

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina (UNT). Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

²Médico Especialista Universitario en Psiquiatría. Docente del Departamento de Neurociencias de la Fac. de Ciencias Médicas de la Univ. Nac. de Cuyo. Presidente de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

³Director Médico de la Residencia Psiquiátrica Teresa de Calcuta, Tandil.

⁴Doctor en Psicología, Profesor Regular, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.

⁵Docencia e Investigación Hospital "José T Borda". Presidente de AAP.

⁶Médico especialista en Psiquiatría y Psicología Médica. Asociación de Ayuda de Familiares de Personas que padecen Esquizofrenia (AAFE).

⁷Médico Psiquiatra. Ex Jefe de Servicio de Consultorios Externos del Hospital Borda.

⁸Médico Psiquiatra UBA. Magister en Psiconeurofarmacología (UF). Jefe de Servicio 25 B Hospital "J. T. Borda", GCABA.

⁹Médica Especialista en Psiquiatría. Docente, Instituto Superior de Formación de Posgrado de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

¹⁰Médico Psiquiatra. Especialista Jerarquizado. Investigador Principal. Profesor Adjunto UNLP (ULP).

¹¹Médico especialista en psiquiatría. Doctor en psicología. Médico de planta del Hospital de Emergencias Psiquiátricas "T. de Alvear". Universidad de Buenos Aires. Profesor Titular Universidad de Palermo Argentina.

¹²Director del Sanatorio Morra, Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

¹³Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal. Jefe del Servicio de Emergencia, Hospital "Dr. Braulio A. Moyano". Investigador Asociado, Carrera del Investigador, GCBA.

¹⁴Vicepresidente del Capítulo de Psicofarmacología de APSA. Jefe de Sala del Hospital "Alejandro Korn", La Plata, Argentina.

Autor de referencia

Alejo Corrales

alejocorrales@hotmail.com

Lugar de realización del trabajo: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

Palabras claves: Esquizofrenia - Esquizofrenia resistente al tratamiento - Consenso de expertos - Recomendaciones de tratamiento - Intercesiones psicosociales - Antipsicóticos - Antipsicóticos de primera generación - Antipsicóticos de segunda generación - Clozapina - Terapia electro convulsiva.

Abstract

Approximately 30% of people with schizophrenia fail to respond to first-line antipsychotic treatment which impacts the burden of the disease. Treatment-resistant schizophrenia denotes patients with failure to respond to at least two adequate trials of different antipsychotics. Clozapine is a unique drug approved for treating treatment-resistant schizophrenia, however 1/3 of patients fail to respond to clozapine. Even though different strategies have been proposed for treating clozapine-resistant schizophrenia, the evidence is very limited, unclear, and of poor quality. A formal literature search was conducted and then, panel members were asked to complete 35 questions addressing different aspects of ERT. A modified Delphi method was used to unify expert opinion and achieve consensus. The expert consensus in diagnostic and treatment of TRS is the result of experts from the main national scientific societies under the organization of the Argentine Association of Biological Psychiatric AAPB. The consensus statement aims to guide on diagnosis and treatment.

Keywords: Schizophrenia - Treatment-resistant schizophrenia - Expert consensus - Treatment recommendation - Psychosocial intervention - Antipsychotics - First generation antipsychotics - Second generation antipsychotics - Clozapine - Electroconvulsive therapy.

Introducción

Entre junio y septiembre del 2021 y bajo el auspicio de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB), el grupo de integrantes del panel de expertos se encargó de revisar de manera exhaustiva la literatura publicada sobre Esquizofrenia Resistente al Tratamiento (ERT). Para tal fin, cada uno de los expertos se abocó al análisis de un aspecto en particular de esta patología, tales como: prevalencia y epidemiología, definiciones de respuesta, remisión, recaída y recurrencia en esquizofrenia, utilización de escalas clínicas, criterios diagnósticos de la ERT, comorbilidades en esquizofrenia y el concepto de pseudo-resistencia al tratamiento, la aplicación de métodos complementarios y los abordajes terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos, así como las respectivas secuencias de tratamiento a seguir, entre los tópicos más relevantes. Como resultado de ese trabajo individual preliminar, el múltiple intercambio por vía electrónica y la discusión abierta, se realizó una reunión virtual del panel de expertos con la ayuda de un coordinador general y de la redactora médica científica, donde se logró arribar a este trabajo final que tiene como objetivo principal poner al alcance de los especialistas en psiquiatría y demás agentes de salud una revisión comprensiva y adaptada al contexto local sobre la ERT.

Metodología

A partir de la aceptación de los integrantes del panel para participar en el consenso, se llevó a cabo la tarea de distribuir los temas a ser revisados y analizados por cada uno durante un periodo de tres meses (junio a septiembre 2021). Posteriormente, una redactora médica científica especializada se encargó de preparar y adaptar cada sección particular y sus referencias en un formato estilístico común unificado. Luego de su aprobación, se hizo circular este primer documento del consenso por vía electrónica a todos los integrantes del panel de expertos, se utilizó una modificación del método Dephi para aunar la opinión de los participantes y arribar a un consenso (Lacalle Remigio et al., 1996; Martínez-Sahuquillo Amuedo, & Echevarría Ruiz De Vargas, 2001).

Para ello se procedió a enviar un cuestionario de 35 preguntas a través de la plataforma de Google (<https://drive.google.com>), las mismas fueron respondidas en forma anónima y posteriormente fueron discutidas en el debate que se realizó en forma virtual.

El primer documento común fue revisado por todos los integrantes del consenso con un mes de anticipación y posteriormente se llevó a cabo una reunión el 12 de agosto de 2021 por medio de un sistema electrónico para múltiples participantes (<https://zoom.us>). Allí se analizó y discutió la evidencia publicada en la literatura internacional, se realizaron comentarios respecto

a cada una de las secciones y, conjuntamente con los resultados de las respuestas del cuestionario enviadas por los expertos, se logró consenso sobre aquellos puntos en los que existían controversias. De este encuentro general surgió un segundo documento, preparado por la redactora científica, quien lo envió a cada uno de los participantes del panel para una segunda ronda de revisión. Luego de insertar los comentarios y sugerencias particulares de los expertos de esta segunda revisión del documento, se realizó una tercera ronda por vía electrónica a fin de obtener una revisión y aprobación final por parte de todos los autores en octubre de 2021. El documento definitivo fue enviado para su publicación en la única revista argentina de revisión por pares e indexado de nuestra especialidad.

Selección del panel de expertos

Siguiendo igual metodología aplicada para la producción de consensos anteriores realizados por la AAPB (Corrales et al., 2020), los expertos invitados a participar fueron elegidos de acuerdo a los siguientes criterios: 1) acreditación de experiencia clínica amplia en el diagnóstico y manejo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos y 2) presentación de antecedentes académicos y de investigación relevantes vinculados al tema en discusión. De un número mayor de profesionales que cumplían estos criterios de inclusión se eligió un grupo menor que fuese representativo de las principales agrupaciones nacionales de especialistas en psiquiatría de nuestro medio (AAPB, APSA y AAP).

I. Generalidades: prevalencia y epidemiología de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas más representativas, es considerada uno de los principales problemas médicos a nivel mundial, a pesar de su relativamente baja incidencia (American Psychiatric Association, 2013). Es una enfermedad potencialmente incapacitante que afecta a jóvenes y a sus familias y que persiste durante muchos años, requiriendo a menudo, costosas y prolongadas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (Chong et al., 2016).

Su diagnóstico implica una serie de manifestaciones muy variadas a nivel del pensamiento (cognición), afectividad y comportamiento entre otros y a pesar de que existen muchos enfoques diagnósticos, solo los manuales como el DSM-5 e ICD-11 lograron aceptación mundial.

Estas clasificaciones multidimensionales, utilizando metodología basada en el consenso de expertos,

separaron los trastornos en grupos, basándose en manifestaciones clínicas comunes, algunos factores etiológicos o mecanismos patogénicos, pero fueron severamente criticados por no incluir biomarcadores como criterio de diagnóstico para muchos trastornos, incluida la esquizofrenia (American Psychiatric Association, 2013; Nemeroff et al., 2013; World Health Organization, 2019).

El concepto moderno de esquizofrenia se remonta al momento de la introducción del término *démence précoce*, atribuido a Benedict Morel (Morel, 1860) y su adopción por parte de Emil Kraepelin (*Dementia Praecox*), quien agrupó en dicha entidad a la hebefrenia (Hecker, 1871), la catatonía (Kahlbaum, 1912) y las demencias paranoides (Kraepelin, 1883). Posteriormente, Eugen Bleuler (1911), introdujo el término “esquizofrenia” y propuso diagnosticar la enfermedad por la presencia de síntomas básicos (las cuatro A de Bleuler) afirmando que la esquizofrenia no era una entidad única, sino un grupo de enfermedades que aún no eran accesibles al diagnóstico (Bleuler, 1911).

Luego, Karl Leonhard (1957), basado en los marcos conceptuales de Carl Wernicke (1899) y Karl Kleist (1923), propuso dos grupos de esquizofrenia: no sistemática y sistemática (continua versus episódica); este último se dividió en tres grupos en función de las manifestaciones clínicas predominantes (afectivas, ideativas o motoras), que podían discriminarse con éxito utilizando los resultados de los biomarcadores (Jablensky, 2006; Kleist, 1923; Leonhard, 1957; Wernicke, 1899).

Con base en las manifestaciones clínicas y en las neuroimágenes, Crow (1980) y Andreasen (1982) discriminaron, respectivamente, síntomas positivos y negativos y formas positivas, negativas y mixtas de esquizofrenia (Andreasen, 1982; Crow, 1980), sus contribuciones sirvieron de base para el concepto de “dominios” en la esquizofrenia. Podemos admitir que el concepto actual de esquizofrenia se ve seriamente limitado por su heterogeneidad en cuanto a los factores clínicos, neurobiológicos y etiológicos, y muchos autores lo cuestionan por la falta de coherencia en sus resultados (Tsuang & Faraone, 1995).

La historia natural y el pronóstico de la esquizofrenia es también muy variable, descrita clásicamente como una enfermedad de deterioro crónico con un funcionamiento que disminuye gradualmente luego de cada episodio psicótico, no siendo el único curso y resultado posibles, ni el más frecuente (Carpenter & Kirkpatrick, 1988). Por su parte, John Kane (1988), introdujo el término de Esquizofrenia Resistente al

Tratamiento (ERT) para referirse a una población de pacientes en los que habían fallado tres tratamientos previos y en los que se estudió la respuesta de la clozapina, siendo considerado el primer estudio que evaluó específicamente esta población (Kane et al., 1988). Sin embargo, aún coexisten varias definiciones de ERT que dificultan la evaluación situacional de este problema (Gillespie et al., 2017).

Epidemiología de la esquizofrenia

El riesgo relativo de padecer esquizofrenia es relativamente bajo, con una incidencia media de 15.2 cada 100.000 personas por año (McGrath et al., 2004). Sin embargo, los datos de incidencia de la enfermedad son muy variables aunque se considera, en general, que su prevalencia de por vida es del 0,7% (American Psychiatric Association, 2013). Cabe aclarar que se observan variaciones regionales en la frecuencia de presentación como en el caso de los EE. UU., cuyas estimaciones varían desde un 0.33% y un 0.75% (Moreno-Küstner et al., 2018; Saha et al., 2005).

En cuanto a los porcentajes de pacientes que presentan ERT, son muy variables, ya que los criterios aplicados para definirla son también muchos y variados. De acuerdo con Libermann solo una pequeña proporción de pacientes (10% a 15%) son resistentes al tratamiento al inicio de la enfermedad; sin embargo, entre el 30% y el 60% de los pacientes pueden volverse, eventualmente, resistentes al tratamiento o solo responder parcialmente (Lieberman et al., 1993). Posteriormente, Agid y col. (2011), afirmaron que si bien los pacientes presentan durante el primer episodio una elevada tasa de respuesta que es cercana al 70%, en aquellos individuos que requieren incorporar un nuevo tratamiento, la tasa de respuesta cae hasta aproximadamente un 20% (Agid et al., 2011). Sin embargo, es común que se describa la resistencia al tratamiento en un tercio de los pacientes diagnosticados (Elkis & Buckley, 2016).

La carga de la esquizofrenia

La esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas más representativas que tiene un fuerte impacto en los presupuestos de atención médica en todo el mundo (American Psychiatric Association, 2013). La esquizofrenia es considerada una enfermedad potencialmente incapacitante que afecta a los adultos jóvenes y a sus familias y que persiste durante muchos años, requiriendo a menudo intervenciones farmacológicas y no farmacológicas costosas con costos indirectos adicionales que pueden superar marcadamente a los directos (estos representan del 50 al 85% del costo total). En los EE. UU.

Esto representa una carga económica que oscila entre \$25.452 y \$102.396 millones (dólares estadounidenses) por año (Chong et al., 2016). El costo de la ERT alcanza a ser 3 a 11 veces mayor que el costo de la esquizofrenia que responde al tratamiento, ya que se ha visto asociada a un mayor índice de hospitalizaciones y estadías más prolongadas, mayor consumo de psicotrópicos, abuso de sustancias y menor índice de recuperación funcional (Kennedy et al., 2014; Nucifora et al., 2019; Wimberley et al., 2016).

En un estudio realizado en la Argentina se demostró que un tercio de los costos directos en salud mental (hospitalizaciones, dispositivos comunitarios, consulta con profesionales de salud mental, dispositivos de atención ambulatoria, tratamientos farmacológicos y manejo de efectos adversos) y dos tercios de los costos indirectos en salud mental (pérdida de productividad de los pacientes debida a la enfermedad o muerte, pérdida de productividad de la familia que no concurre al trabajo por estar a cargo del paciente) están destinados a la esquizofrenia (Gargoloff, 2005).

II. Definiciones de respuesta, remisión, recaída y recuperación

a. Respuesta

La definición clásica de respuesta en la esquizofrenia fue propuesta en el estudio de Kane y col. (1988), y se obtiene cuando se observa una reducción del 20% en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS) más un valor de ≤ 3 en la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad (*Clinical Global Impression Severity*, CGI-S) o un puntaje total en BPRS ≤ 35 post tratamiento. Este estudio demostró que la clozapina resultó más eficaz que la clorpromazina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Sin embargo, este criterio ha sido usado también para episodios agudos en esquizofrenia no resistente (Leucht et al., 2007). En otras investigaciones se han establecido valores de corte diferentes en reducción del puntaje total basal de la BPRS para determinar respuesta, tales como una disminución del 30%, 40% y 50% (Leucht, 2014).

Las mejorías clínicas más sustanciales se han asociado con reducciones de alrededor del 50% en el puntaje de las escalas BPRS o en la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), que se correlacionan bien con un puntaje en la Escala de Impresión Clínica Global de mejoría (*Clinical Global Impression Severity Improvement*,

CGI-I) ≤ 2 . Por ello, los estudios que evalúan la respuesta en episodios agudos de esquizofrenia deberían usar un valor de corte de reducción del puntaje basal de al menos 50%, en lugar de 20% o 30%, pues estos representan mínimos cambios (Leucht et al., 2005a). Sin embargo, en el caso de la esquizofrenia resistente, podría ser una mejor opción un valor de corte del 25%, dado que estos cambios mínimos (CGI-I ≤ 3) pueden ser clínicamente significativos.

Es importante destacar, que en la definición de respuesta, la reducción del porcentaje es un mejor parámetro que la reducción absoluta del puntaje. Esto se debe a una mayor facilidad para la interpretación de las tasas de respuesta y los cambios de porcentajes, respecto de los cambios de puntajes en una escala por parte de los médicos especialistas clínicos que hacen asistencia y no investigación (Leucht, 2014).

Para hacer el cálculo del porcentaje de reducción se debe restar al puntaje total 1 punto (valor que expresa ausencia de severidad) por cada uno de todos los ítems de la PANSS (Wimberley et al., 2016) o BPRS (Andreasen, 1982). De no hacerlo se subestimaría el efecto de una intervención, por ejemplo, para reducir de 120 a 60 puntos en la PANSS, hay que restar los 30 puntos del puntaje mínimo de esta escala, por lo que este descenso de 60 puntos significa un cambio del 67%, y no del 50% (Leucht et al., 2007). Otro aspecto relevante en el uso de escalas es que la severidad de un síntoma/ítem, refleja cuatro aspectos: la intensidad o magnitud, la duración, la frecuencia en un determinado lapso y el impacto funcional.

En el estudio *Schizophrenia Outpatients Health Outcomes* (SOHO) la "respuesta" se determinó como una disminución de la CGI-S ≥ 2 puntos si el puntaje basal era ≥ 4 o una disminución ≥ 1 si el puntaje basal era ≤ 3 (Gargoloff et al., 2009).

En la mayoría de las definiciones de respuesta no se incluye la variable temporal. No obstante, Lee y col., han considerado que el tiempo estimado para decidir la respuesta al tratamiento en un primer episodio estaría entre 2 y 6 semanas, con mayor consenso para las 4 semanas (Lee et al., 2020). En general las publicaciones hacen referencia al tiempo transcurrido hasta que se cumple el criterio de cambio en los síntomas, ya sea en la reducción de un porcentaje del puntaje basal en una escala (ej. 50% en la PANSS), o un valor absoluto final del puntaje de una escala (ej. CGI-S ≤ 3). Así, es común encontrar que tal porcentaje de pacientes alcanzó la respuesta en tal semana.

b. Remisión

La definición más utilizada hasta la actualidad es la proveniente del grupo de trabajo de remisión en esquizofrenia (Remission in Schizophrenia Working Group RSWG) (Andreasen et al., 2005). La definición consta de dos criterios: para considerar una remisión completa deben cumplirse concomitantemente la severidad de los síntomas y la duración de los mismos; para considerar una remisión sintomática se requiere una puntuación en severidad ≤ 3 (leve o menos) en cada uno de los ocho síntomas claves de la PANSS agrupados para esta definición en tres dimensiones según este grupo de trabajo: síntomas negativos (N1 afecto aplanado, N4 evitación social pasiva, N6 falta de espontaneidad), desorganización (P2 desorganización conceptual, G5 manierismos y posturas) y psicoticismo (P1 ideas delirantes, G9 contenido inusual del pensamiento, P3 conducta alucinatoria). El criterio temporal para remisión requiere que el criterio de severidad se haya alcanzado y sostenido por más de 6 meses. Alcanzar y mantener estos puntajes en la PANSS es necesario para hablar de remisión.

Se ha utilizado como criterio de remisión adicional el valor de corte en CGI-S ≤ 3 , que refleja una severidad leve de la enfermedad (Lieberman et al., 2003).

La desventaja de esta definición es que no refleja el cambio en los síntomas, por lo que en estudios con bajos niveles basales de síntomas, muchos pacientes pueden alcanzar la remisión con mínimos cambios en la sintomatología global. Otra limitación de la definición es que el tiempo de 6 meses podría ser muy estricto y quizás 3 meses podría ser mejor (Leucht, 2014).

Para la determinación del concepto de remisión no se recomienda usar un puntaje de corte sobre el total de una escala, como en el caso de depresión, pues en esquizofrenia los síntomas son variados y su ocurrencia cambia con el tiempo, siendo que en la fase aguda puede predominar inicialmente la reducción de la severidad de los síntomas positivos y luego los negativos. Por otro lado, usar como criterio de severidad un valor muy bajo en la CGI-S, por ejemplo 1 (síntomas ausentes) o 2 (síntomas muy leves, en el límite de la normalidad), dejaría muchos pacientes fuera del criterio de remisión.

c. Recaída

No existe una definición definitiva de lo que se considera recaída en la esquizofrenia, como se evidencia en una revisión sistemática que encontró 54 definiciones diferentes en los 81 estudios incluidos (Moncrieff et al., 2020). La recurrencia de síntomas

psicóticos, particularmente los positivos, y los cambios significativos en el funcionamiento o la conducta, son los criterios que cuentan con mayor consenso a la hora de definir recaída en esquizofrenia.

Se han utilizado incrementos entre 10 y 30 puntos en el puntaje total de la PANSS, o un aumento del 30% en la misma escala como puntos de corte para definir recaída (Moncrieff et al., 2020). Podría señalarse un incremento en la PANSS de 10 puntos (San et al., 2015) o un 25% (Alphs et al., 2016; Lee et al., 2020) como los valores de corte más frecuentes. Tal como se señaló en la definición de respuesta, el cambio de porcentaje es mejor parámetro que el incremento absoluto del puntaje en esta escala, por ser de más fácil interpretación clínica.

El criterio de cambio en la definición de recaída puede ser expresado por una CGI-I ≥ 6 (mucho peor) (Lee et al., 2020; Saito et al., 2020; San et al., 2015), mientras que la severidad por una CGI-S ≥ 4 (moderadamente enfermo).

Son pocas las veces que se utilizan medidas específicas de funcionamiento para definir la recaída, como podría ser una reducción ≥ 20 puntos en la Escala de Evaluación de la Actividad Global (*Global Assessment of Functioning*, GAF) según algunas recomendaciones (San et al., 2015).

Otros componentes que se han incorporado en algunas definiciones de recaída incluyen la utilización de recursos sanitarios, las re hospitalizaciones, la conducta violenta que conlleva daño clínicamente significativo a otros o a la propiedad, ideación suicida u homicida, intento de suicidio (Alphs et al., 2016) y, finalmente, las que diferencian las recaídas entre aquellos pacientes en remisión completa y quienes presentan síntomas crónicos (Gleeson et al., 2010).

Pocas definiciones incorporan una duración mínima, como por ejemplo siete días (Wunderink et al., 2007) o catorce días (Craig et al., 2004) en el caso de estudios de prevención de recaídas en primeros episodios. Parece necesario incorporar la variable temporal en futuras definiciones, para tener en consideración fluctuaciones sintomáticas breves y leves que no necesariamente se interpreten como recaídas, tanto en primeros como en múltiples episodios.

d. Recuperación

El objetivo final del tratamiento de la esquizofrenia es la recuperación, concepto que apunta principalmente a aspectos funcionales con participación social y ocupacional. No existe un consenso en los aspectos íntimos de la definición (Leucht et al., 2007), pero si

lo hubiera debería incluir: 1) algún grado de estabilización sintomática (como ≤ 4 o ≤ 3 puntos en todos los ítems de la BPRS o PANSS), 2) una mejoría en el funcionamiento (mantener un empleo o estudio, o la sociabilización del paciente) y 3) durante un tiempo (de 2 a 5 años) (Leucht, 2014). En el estudio SOHO se definió claramente el concepto de recuperación como alcanzar y mantener por 2 años, simultáneamente, los criterios de remisión sintomática sostenida, remisión funcional sostenida y calidad de vida adecuada sostenida. Remisión sintomática sostenida entendida como una Escala de Impresión Clínica Global de mejoría en esquizofrenia (*Clinical Global Impression Severity-Schizophrenia*, CGI-I-SCH) ≤ 4 y sin hospitalizaciones. Remisión funcional sostenida se refería a un estado ocupacional/vocacional positivo (empleo parcial o completo remunerado o no, estudiante activo, ama de casa), vida independiente e interacciones sociales activas (más de un encuentro social al mes o tener pareja). Y, finalmente, calidad de vida adecuada sostenida se definió como ≥ 70 puntos en la Escala analógica visual del Cuestionario europeo de calidad de vida relacionada con la salud de 5 dimensiones y 5 niveles (*EuroQol 5-dimensions-5 Levels*, EQ-5D-5L) (47).

Jääskeläinen y col. realizaron la más exhaustiva estimación de recuperación en esquizofrenia a la fecha a través de una revisión sistemática de estudios naturalísticos. Para ello, utilizaron una definición de recuperación que incluyó dos dominios que debían cumplirse: remisión clínica sintomática (severidad leve o menos) y funcionamiento social y al menos uno de ellos durante dos años (Jääskeläinen et al., 2013).

Lee y col. desarrollaron una definición con criterios operacionales de recuperación para primer episodio en esquizofrenia, que también tiene en cuenta los aspectos psicopatológicos, de funcionamiento social y ocupacional y el tiempo (Lee et al., 2020). Diferenciaron remisión parcial de remisión total según: relaciones interpersonales apropiadas y empleo o algunas tareas del hogar versus funcionamiento social y ocupacional pleno; puntaje en ítems de PANSS o en la Escala de evaluación de síntomas negativos (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*, SANS) ≤ 3 (leve o menos) vs. 1 (normal); CGI-S ≤ 3 (leve o menos) vs. 1 (normal); uso de antipsicóticos (≤ 300 mg equivalentes de clorpromazina) vs sin prescripción de antipsicóticos; Evaluación Global de Funcionamiento (GAF) vs *Social and Occupational Functioning Scale* (SOFAS) ≥ 61 o ≥ 71 ; en ambos casos por ≥ 1 año.

En el Cuadro 1 se resumen los valores de los apartados anteriores.

Cuadro I. Respuesta, remisión, recaída y recuperación

Respuesta	En esquizofrenia no resistente: (Leucht et al., 2005a) reducción en PANSS/BPRS ≥ 50% o CGI-I ≤ 2 (mucho mejor) En esquizofrenia resistente: (Leucht, 2014) reducción en PANSS/BPRS ≥ 25% o CGI-I ≤ 3 (mínimamente mejor) Luego de ≥ 4 semanas (Lee et al., 2020)
Remisión	≤ 3 en ítems 8 ítems clave de la PANSS (P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9) o CGI-S ≤ 3 (mínimamente enfermo) (Andreasen et al., 2005; Leucht, 2014; Lieberman et al., 2003) ≥ 3 meses
Recaída	Aumento ≥ 10 puntos o ≥ 25% en la PANSS CGI-I ≥ 6 (mucho peor) (Alphs et al., 2016; Lee et al., 2020; Saito et al., 2020; San et al., 2015)
Recuperación	Remisión sintomática sostenida: CGI-I-SCH ≤ 4 y sin hospitalización Remisión funcional sostenida: estado ocupacional/vocacional positivo (empleo parcial o completo remunerado o no, estudiante activo, tareas del hogar) vida independiente con interacciones sociales activas (más de un encuentro social al mes o tener pareja) Calidad de vida adecuada sostenida EQ5D VAS ≥ 70 ≥ 2 años

III. Concepto y definición de resistencia al tratamiento antipsicótico

El concepto de ERT data de 1988 desde el histórico trabajo de Kane J. en el que se demostró la eficacia de la clozapina sobre la clorpromazina en pacientes que se encontraban sin respuesta al tratamiento en los últimos 5 años de evolución, es decir que no presentaban mejoría con al menos tres antipsicóticos con dosis equivalentes o mayores a 1000 mg/día de clorpromazina, durante 6 semanas de tratamiento, presentaban síntomas de severidad y estaban moderadamente enfermos sin buen funcionamiento en esos 5 años (Kane et al., 1988).

En la práctica actual los parámetros de tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia han variado sensiblemente en relación a la dosis y a la duración de los mismos; existen muchos trabajos que describen una disminución de la respuesta sintomática cuando se retarda la aplicación de un tratamiento que es eficaz (Agid et al., 2003; McIlwain et al., 2011).

La resistencia o refractariedad al tratamiento, implica una persistente falta de mejoría sintomática a pesar de la implementación de tratamientos adecuados.

Todas las guías y consensos tratan de definir que es un tratamiento antipsicótico adecuado basado en la actual evidencia científica, en la falta de respuesta al tratamiento y en la especificación de la entidad clínica y terapéutica de pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento antipsicótico. Esta definición toma en cuenta distintas variables. La variable sintomática de respuesta, es un aspecto relativo que se refiere a la disminución porcentual sintomática, esta es medida antes y después de realizar el tratamiento con esca-

las internacionales tales como la PANSS (Kay et al., 1987), la BPRS (Overall & Gorham, 1962) y la CGI; es importante señalar que se toma como punto de corte de respuesta al menos una disminución de un 25% en las escalas PANSS y BPRS, esto equivale a una leve mejoría en la CGI-I (Leucht et al., 2005a; Leucht et al., 2005b; Leucht et al., 2006).

La variable sintomática en un aspecto de umbral no relativo sino absoluto en relación a la sintomatología, para definir falta de respuesta el paciente tiene que presentar en forma sostenida en el tiempo un valor absoluto de al menos moderada severidad sintomática medida con cualquiera de estas escalas (Leucht et al., 2006; Levine et al., 2008).

La variable temporal de un tratamiento adecuado evidencia cuánto tiempo se sostiene un tratamiento para la aparición de la respuesta o, en todo caso, para definir la resistencia al mismo. La actual evidencia presenta un amplio rango en las distintas guías y consensos que van de 2 a 8 semanas (Hasan et al., 2012; Howes et al., 2017; Lehman et al., 2004; National Institute for Health and Care Excellence, 2014).

En cuanto a la variable de cantidad de intentos terapéuticos con distintas drogas, toda la evidencia coincide en que deben ser al menos dos tratamientos adecuados (Hasan et al., 2012; Howes et al., 2017; Lehman et al., 2004; National Institute for Health and Care Excellence, 2014).

En cuanto a la variable tipo de drogas en los dos intentos terapéuticos, puede ser cualquier tipo de droga antipsicótica, pero si una de ellas es un antipsicótico típico el otro intento debe ser con un atípico (Hasan et

al., 2012; Howes et al., 2017; Lehman et al., 2004; National Institute for Health and Care Excellence, 2014)

En lo concerniente a la variable de evaluación de los intentos terapéuticos, de ser posible la evaluación de ambos intentos debe ser prospectiva, es posible que uno de esos intentos sea prospectivo y el otro retrospectivo, pero ambos con comprobada fiabilidad de la consignación de las variables (Howes et al., 2017).

En lo concerniente a la variable cantidad de dosis suficiente para esperar una respuesta terapéutica, el consenso es de al menos una dosis equivalente a 600 mg/día de clorpromazina en los atípicos o dosis plena más eficaz para atípicos dentro de los rangos terapéuticos aprobados para cada droga (Leucht et al., 2014; Leucht et al., 2015). No se recomiendan dosis mayores al rango terapéutico aprobado pues no se evidenciaron mayores beneficios terapéuticos y si mayores efectos adversos y futura falta de adherencia al tratamiento (Agid et al. 2013).

En referencia a la variable funcional y cognitiva, algunos consensos sugieren que debe haber al menos una moderada discapacidad funcional medida por distintas escalas de evaluación como la *Social and Occupational Functioning Scale* (SOFAS) con un corte de < 60 puntos u otras equivalentes (Howes et al., 2017; Suzuki et al., 2011). No hay un acuerdo claro en el corte de la alteración cognitiva en relación a la resistencia al tratamiento a pesar de los intentos internacionales de cuantificar y evaluar alteraciones cognitivas mediante la batería cognitiva de consenso MATRICS (*MATRICS Consensus Cognitive Battery*, MCCB) (Gray et al., 2014) u otras (Buchanan et al., 2011).

La variable de adherencia al tratamiento se investiga por reportes del mismo paciente o por sospecha clínica del médico tratante, la forma más objetiva de evaluación es el conteo de píldoras, la observación directa de la toma y el control de concentración del antipsicótico a nivel plasmático, aunque esta última práctica es controversial para la mayoría de los antipsicóticos salvo para la clozapina (Taylor et al., 2015).

Tomando distintas guías internacionales y consensos de tratamiento, la esquizofrenia resistente al tratamiento puede ser definida como una situación en la cual no se demuestra mejoría clínica significativa, medida con escalas internacionales aceptadas (BPRS o PANSS) en las cuales no se demuestra una disminución de al menos un 25% de la sintomatología, con un estado sintomático de al menos moderada severidad, a pesar de haber sido tratados con dos antipsicóticos, uno de los cuales al menos debe ser atípico y a dosis equivalente de al menos 600 mg/día de clorpromazi-

na para los antipsicóticos típicos o a dosis plena más eficaz para antipsicóticos atípicos. De estos estudios al menos uno debe ser prospectivo y el retrospectivo de comprobada fiabilidad: al menos 6 semanas de tratamiento, tiempo contado desde que la droga está con dosis plena, con adherencia al tratamiento probada y además el paciente debe presentar discapacidad funcional moderada o mayor.

IV. Evaluación y escalas aplicables a la ERT

¿Cuáles son las evaluaciones que se recomiendan en personas que podrían satisfacer el criterio de ERT? Entre las escalas o instrumentos de evaluación clínica, ¿cuáles se recomiendan en la práctica clínica diaria para el diagnóstico y abordaje de personas que padecen ERT?

a. Evaluaciones

Las evaluaciones recomendadas en las guías, consensos y otros documentos, cuyo objetivo es determinar si la persona que padece esquizofrenia se considera resistente al tratamiento con antipsicóticos (ERT) se vinculan a la persona, a los fármacos y al contexto (Buckley & Gaughran, 2014; Nucifora et al., 2019; Farooq et al., 2013; Howes et al., 2017; Kane et al., 2019; Lally & Gaughran, 2019; Pharoah et al., 2010; Van Sant & Buckley, 2011; Verdoux & Quiles, 2020)

I. Factores relacionados con la persona y la esquizofrenia:

En esta sección se encuentran la exploración de enfermedades físicas y comorbilidades con otros trastornos mentales, además de las características de la esquizofrenia en cuanto a su severidad e impacto funcional.

- Reevaluar y certificar el diagnóstico de esquizofrenia
- Explorar comorbilidades, particularmente el consumo de cannabis.
- Características de la enfermedad, como la severidad de la sintomatología y su impacto funcional son las variables centrales, debiendo ser ambas determinadas mediante escalas de evaluación.
- Examen físico, ya que factores generales de salud física pueden modificar la farmacocinética de los fármacos.
- Estudios complementarios: que descarten variables de pseudo ERT, como estudios de imágenes del SNC, evaluación neurológica y neurocognitiva, laboratorio, dosaje de cannabis/cocaína. También para el seguimiento del tratamiento de ERT

es necesario realizar un examen cardiovascular y ECG con determinación del QTc, determinación de circunferencia de cintura e IMC y laboratorio para síndrome metabólico, entre otras determinaciones.

- Escalas complementarias: si bien hay numerosas variables que podrían contribuir a la definición de ERT, no suelen ser incluidas rutinariamente en los estudios de investigación, a pesar de ser de potencial utilidad en la práctica clínica habitual (ver escalas complementarias en este capítulo).

2. Factores dependientes del tratamiento:

Hay tres variables a explorar para determinar ERT que dependen del tratamiento: criterios que se establecen cuando un ensayo es apropiado, los antipsicóticos prescritos, cuál es la respuesta a los antipsicóticos, cómo ha sido la adherencia al tratamiento y la existencia de factores vinculados a la farmacocinética.

- Determinar que antipsicóticos recibió el paciente y explorar dosis y tiempo de administración de fármacos.
- El criterio de respuesta requiere, además del punto anterior, determinar los cambios en la severidad de la sintomatología, funcionalidad y cognición, con valores de corte establecidos con escalas, explorar la adherencia y la farmacocinética.

3. Factores relacionados con el contexto: estrés, escaso apoyo social, emoción expresada y psicoeducación familiar.

b. Escalas aplicables a la ERT

Las escalas de evaluación o instrumentos de evaluación clínica son procedimientos de observación estructurada, compuestas por un conjunto de ítems que representan las manifestaciones nucleares del concepto a evaluar, expresadas por medio de conductas pasibles de ser medidas objetivamente y en forma estandarizada (condiciones controladas con reglas), empleando entrevistas clínicas o por medio de autoevaluación, con pautas de interpretación de los resultados.

1. Instrumentos de evaluación clínica básicos aplicables para el diagnóstico de ERT:

En psicopatología: la recomendación es emplear la PANSS y CGI, ambas validadas en Argentina.

- PANSS: evalúa la psicopatología de la esquizofrenia, con 30 preguntas que exploran síntomas positivos y negativos (7 de cada uno) y 14 síntomas generales. La versión abreviada de 6 ítems está compuesta por los síntomas positivos 1 (delirios, Cuadro 2), 2 (desorganización conceptual), 3 (comportamiento alucinatorio, Cuadro 3), 6 (susplicia) y 7 (hostilidad) y el ítem de psicopatología general 8 (falta de cooperación).

Cuadro 2. Ítem Delirios de la PANSS

Clasificación	Criterios
1 Ausente	La definición no es aplicable.
2 Mínimo	Patología cuestionable; puede hallarse en el extremo superior de los límites normales.
3 Leve	Presencia de uno o dos delirios vagos que no se cristalizan y no prevalecen tenazmente. Los delirios no interfieren con el pensamiento, las relaciones humanas o el comportamiento.
4 Moderado	Presencia tanto de varios delirios, pobremente formados e inestables, como de unos pocos delirios bien formados que ocasionalmente interfieren con el pensamiento, las relaciones sociales o el comportamiento.
5 Moderadamente severo	Presencia de numerosos delirios que se mantienen tenazmente y que ocasionalmente interfieren con el pensamiento, las relaciones sociales o el comportamiento.
6 Severo	Presencia de un conjunto estable de delirios que se cristalizan, posiblemente en forma sistemática, que se retienen tenaz y evidentemente interfieren con el pensamiento, las relaciones sociales y el comportamiento.
7 Extremo	Presencia de un conjunto estable de delirios que se hallan altamente sistematizados o son muy numerosos y dominan las facetas más importantes de la vida del paciente. Esto frecuentemente conlleva a acciones inadecuadas o irresponsables que hasta pueden llegar a poner en peligro la seguridad de los mismos pacientes o de otras personas.

Cuadro 3. Ítem Alucinaciones de la PANSS

Clasificación	Criterios
1 Ausente	La definición no es aplicable.
2 Mínimo	Patología cuestionable; puede hallarse en el extremo superior de los límites normales.
3 Leve	Una o dos alucinaciones bien formadas pero infrecuentes, o si no, una cantidad de percepciones anormales vagas que conducen a distorsiones del pensamiento y/o de la conducta.
4 Moderado	Las alucinaciones ocurren frecuentemente, pero no en forma continua y el pensamiento y conducta del paciente se ven afectadas solo en un grado menor.
5 Moderadamente severo	Las alucinaciones son frecuentes y pueden involucrar más de una modalidad sensorial, y tienden a distorsionar el pensamiento y/o alterar el comportamiento. Los pacientes pueden tener interpretaciones alucinatorias de estas experiencias y pueden reaccionar emocionalmente, y en ocasiones también verbalmente, ante ellas.
6 Severo	Las alucinaciones están presentes casi continuamente, provocando alteraciones del pensamiento y del comportamiento. Los pacientes perciben estas alucinaciones como reales y su desempeño se ve impedido por frecuentes reacciones emocionales y verbales ante las mismas.

- CGI-S y CGI-I: CGI-S, (*Cuadro 4*) y CGI-I (*Cuadro 5*) son evaluaciones que realiza un profesional de salud mental para determinar la severidad de la enfermedad y el cambio de ésta desde el inicio del tratamiento. Es útil para la práctica clínica habitual por las restricciones de tiempo para las consultas, al ser una herramienta de medición breve, simple y tomar menos de 2 minutos para administrarlas. Hay versiones autoaplicadas y para el cuidador. Ver *Cuadros 4 y 5* con niveles de severidad y pautas de anclaje (Busner & Targum, 2007).
- SANS y Escala de evaluación de síntomas positivos (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS*).

2. Escalas complementarias aplicables para la determinación y el seguimiento de ERT:

- **Psicopatología:** *Brief Psychiatric Rating Scale* BPRS. Escala de evaluación de alucinaciones auditivas (*Auditory Hallucinations Rating Scale, AHRS*). Escala de evaluación de depresión de Calgary (*Calgary Depression Rating Scale, CDR*). Entrevista estructurada para estados prodrómicos (*Structured Interview for Prodromal States, SIPS*). Escala de síntomas de primer orden de Schneider (*Schneider First-Rank Symptoms Scale, S-FRSS*). Escala del Síndrome Deficitario (*Schedule for the Déficit Syndrome, SDS*).

Cuadro 4. Impresión clínica global de severidad (CGI-S)

1 Mucho mejor	Casi todo mejor; buen nivel de funcionamiento; síntomas mínimos que representan un cambio muy sustancial.
2 Moderadamente mejor	Notablemente mejor con una reducción significativa de los síntomas; incremento del nivel de funcionamiento pero algunos síntomas persisten.
3 Levemente mejor	Un poco mejor, con poca o nada de atenuación de los síntomas; reducción clínicamente no significativa de los síntomas; muy pocos cambios en el estado clínico basal, el nivel de cuidados o la capacidad funcional.
4 Sin cambios	Los síntomas permanecen esencialmente sin cambios.
5 Levemente peor	Un poco peor, aunque puede no ser clínicamente significativo; pueden implicar muy pocos cambios en la situación clínica o de la capacidad funcional.
6 Moderadamente peor	Aumento clínicamente significativo de los síntomas y disminución del funcionamiento.
7 Mucho peor	Exacerbación severa de los síntomas y pérdida del funcionamiento.

Cuadro 5. Impresión clínica global de mejoría (CGI-I)

1	Normal, no enfermo	Los síntomas o la enfermedad no ha estado presente en los últimos siete días.
2	Dudosamente enfermo	Enfermedad sospechosa, sutil o en el límite.
3	Levemente enfermo	Los síntomas están claramente presentes, con mínimo/ausente estrés o deterioro en su desempeño ocupacional y social.
4	Moderadamente enfermo	Los síntomas son evidentes y causan un notable, aunque modesto, deterioro funcional o estrés.
5	Marcadamente enfermo	Síntomas intrusivos que claramente dificultan su funcionamiento social y ocupacional; síntomas que causan importantes niveles de estrés.
6	Gravemente enfermo	Patología disruptiva; la conducta y el funcionamiento están frecuentemente influenciados por los síntomas; pueden requerir ayuda de terceros.
7	Entre los pacientes más extremadamente enfermos	La patología drásticamente interfiere en muchas áreas de la vida; puede estar hospitalizado.

- **Funcionalidad:** Inventario de Discapacidad de Sheehan (*Sheehan Disability Inventory, SDI*). Escala de desempeño personal y social (*Personal and Social Performance scale, PSP*). Escala de funcionamiento ocupacional social (*Social Occupational Functioning Scale, SOFS*).
- **Insight:** Escala para evaluar la falta de conciencia en trastornos mentales-versión abreviada (*Scaletto Assess Unawareness of Mental Disorder-abbreviated version, SUMD-abbreviated version*). Cuestionario de percepción de la enfermedad en esquizofrenia (*Illness Perception Questionnaire for Schizophrenia, IPQS*). Cuestionario de conciencia de enfermedad y actitudes hacia el tratamiento (*Insight and Treatment Attitudes Questionnaire, ITAQ*).
- **Cognición:** Escala de evaluación cognitiva en esquizofrenia (*Schizophrenia Cognition Rating Scale, SCoRS*). MCCB. Torre de Londres (*Tower of London, ToL*). Experiencia reportada por el paciente de deterioro cognitivo en esquizofrenia (*Patient Reported Experience of Cognitive Impairment in Schizophrenia, PRECIS*).
- **Funcionalidad:** Evaluación global de desempeño (*Global Assessment of Functioning, GAF*). Escala de evaluación funcional (*Functional Assessment Staging, FAST*). Herramienta de evaluación de la capacidad funcional de realidad virtual (*Virtual Reality Functional Capacity Assessment Tool, VRFCAT*). Escala de valoración de necesidades y satisfacción del paciente (*Two-Way Communication Checklist, 2-COM Checklist*).
- **Recuperación, remisión, rehabilitación:** Entrevista clínica estructurada para síntomas de remisión (*Structured Clinical Interview for Symptoms of Remission, SCI-SR*). Escala de remisión funcional general de esquizofrenia (*Functional Remission of General Schizophrenia, FROGS*). Evaluación de recaída en pacientes con esquizofrenia (*Relapse Assessment for Schizophrenia Patients, RASP*). Evaluación de rehabilitación vocacional (*Individual Placement and Support to vocational rehabilitation, IPSVR*). Instrumento de evaluación para pacientes psiquiátricos crónicos (*Assessment instrument for chronic psychiatric patients, REHAB*).
- **Otras variables clínicas:** Escala de evaluación de severidad del suicidio de Columbia, inicial y siguientes visitas (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale initial, since last visit, C-SSRS*). Escala de Agresividad Manifiesta-modificada (*Overt Aggression Scale-Modified, OAS-M*). EQ-5D-5L. Escala Pronóstica para la Esquizofrenia de Strauss y Carpenter (*Prognostic Scale for Schizophrenia Strauss-Carpenter, S-CS*). Escala de evaluación de clínicos para Trastornos por el uso del alcohol (*Clinician' Rating Scales for Alcohol Use Disorder, CRS-AUS*). Escala de evaluación del clínico trastornos por uso de drogas (*Clinician' Rating Scales for Drug Use Disorder, CRS-DUS*).
- **Medicación:** Cuestionario de Satisfacción con el tratamiento de 9 ítems (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 items, TSQM-9*). Cuestionario de Satisfacción médica (*Medical Satisfaction Questionnaire, MSQ*). Inventario de Actitudes hacia la Medicación (*Drug Attitude Inventory, DAI*). Escala de Acatisia de Barnes (*Barnes Akathisia Rating Scale, BARS*). Escala de Acatisia de Simpson-Angus (*Simpson-Angus Scale, SAS*).

Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (*Abnormal Involuntary Movement Scale*, AIMS). Escala de evaluación de síntomas extrapiramidales de Chouinard (*Extrapyramidal Symptom Rating Scale Chouinard*, ESRS). Cuestionario de antipsicóticos y funcionamiento sexual (*Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire*, ASFQ). Escala de Efectos Secundarios (*Udvalg für Kliniske Undersogelser*, UKU).

Listado de chequeo de síntomas de discontinuación del clínico (*Physician With drawal Checklist*, PWC-20). Escala de síntomas y signos de emergentes por la discontinuación del tratamiento (*Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms Scale*, DESS).

- **Familiar y cuidador:** Cuestionario de Carga del familiar (*Schizophrenia Caregiver Questionnaire*, SCQ). Cuestionario de precepción de enfermedad para familiares en esquizofrenia (*Illness Perception Questionnaire for Schizophrenia by Relatives*, IP-QS-Relatives). Entrevista de evaluación de carga familiar subjetiva y objetiva (*Subjective and Objective Family Burden Interview*, EFCO). Cuestionario de calidad de vida del cuidador en esquizofrenia (*Schizophrenia Care Giver Quality of Life Questionnaire*, S-CGQoL). Escala de apoyo profesional percibido por cuidadores de Ribe (*Professional Support Scale perceived by caregivers Ribe*, EAP-C). Entrevista de conocimiento acerca de la esquizofrenia para cuidadores (*Knowledge About Schizophrenia Interview for caregivers*, KASI). Satisfacción familiar con el sistema y utilización de recursos de Navarro Gomez (*Family Satisfaction with the System and the Resources Utilization-Navarro Gomez*, FSSRU). Escala de emoción expresada (*Expressed Emotion Scale*, EES).
- **Otros Resultados:** Escala de utilización de recursos para el cuidado de la salud (*Healthcare Resource Utilization*, HCRU). Escala de preferencias sobre resultados del tratamiento en esquizofrenia para gestores de políticas públicas, consumidores, familiares y proveedores de Shumway (*Preferences for Schizophrenia Treatment Outcomes for Public Policy Makers, Consumers, Families and Providers-Shumway*, PSTO)

3. Detalles de algunas escalas de la sección previa aplicables a ERT:

- La Escala de Limitaciones de Sheehan SDS es una autoevaluación del impacto funcional del paciente con trastorno mental, con 3 ítems referidos a trabajo/estudio, vida social, vida familiar y responsabilidades en el hogar.

- La Escala de Desempeño Personal y Social PSP evalúa el grado de disfunción en 4 dominios, actividades socialmente útiles, relaciones personales y sociales, autocuidado y comportamiento agresivo.
- La batería cognitiva de consenso MATRICS MCCB está compuesta por 10 pruebas que evalúan 7 dominios cognitivos (velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas y cognición social).
- La escala de Evaluación Cognitiva en Esquizofrenia SCoRS contiene 20 preguntas que evalúa los déficits cognitivos y el grado en el que estos afectan el funcionamiento diario.
- El Cuestionario de Satisfacción con el tratamiento TSMQ-9 es una autoevaluación de las preferencias del paciente que consta de 9 ítems, sobre el tratamiento y el valor que le asigna, el riesgo de una escasa adherencia y el impacto de los efectos adversos.
- El Cuestionario de Carga del familiar SCQ evalúa el impacto global que implica el cuidado de una persona con esquizofrenia.

Una ampliación de información sobre los instrumentos de evaluación clínica puede consultarse en:

<https://eprovide.mapi-trust.org/catalog>

https://www.academia.edu/22398150/Banco_Instrumentos_Psiquiatricos

V. Predictores de ERT

La identificación temprana de los síntomas que pueden predecir la ERT podría ayudar a los médicos a evitar retrasos en la terapia con clozapina, ya que es el único medicamento con aprobación regulatoria para el tratamiento de dicha sintomatología (Nielsen et al., 2016). A pesar de ser muy poco utilizado debido a sus efectos adversos, la clozapina es el único antipsicótico recomendado para ERT y es más eficaz que otros antipsicóticos para aliviar los síntomas psicóticos en pacientes con ERT (Taylor, 2017). Lamentablemente, la evidencia sugiere que la ERT a menudo no se reconoce rápidamente y que la clozapina se indica después de algunos años, Howes (Howes et al., 2012) informa de una demora promedio de 3 a 9 años, lo que sugiere que existe un margen considerable para acortar este período de tratamiento inadecuado.

Predecir quién se beneficiaría del uso de clozapina tendría un impacto clínico significativo, es por eso que el tratamiento oportuno para ERT es una necesidad, pero, lamentablemente, la ERT todavía se diagnostica tras una prueba terapéutica, por lo tanto, son deseables

herramientas clínicas basadas en síntomas de alerta temprana para el diagnóstico en la práctica habitual.

Algunos estudios han examinado posibles predictores clínicos y sociales de la respuesta al tratamiento con clozapina. La mejor combinación para predecir ERT fue la suma de tres ítems de PANSS de línea base: desorganización conceptual (P2), dificultad en el pensamiento abstracto (N5), contenido de pensamiento inusual (G9), retraso motor (G7), género femenino y edad de inicio más temprana fueron predictores de ERT. En una muestra de pacientes ambulatorios, la precisión predictiva del modelo P2 + N5 + G9 para ERT estuvo solo en el rango de “aceptable”, aunque en general, este modelo corresponde al constructo del trastorno del pensamiento formal compuesto por pensamiento desorganizado, pensamiento concreto y pensamiento bizarro-idiosincrásico. Los niveles pronunciados de estos síntomas son fácilmente identificables en la práctica clínica y pueden ser una estrategia factible en la predicción de ERT (Ortiz et al., 2020).

La falta de respuesta de los antipsicóticos en pacientes que potencialmente desarrollaran una ERT también se puede predecir a través de la observación minuciosa de la sintomatología que expresan los pacientes en forma temprana. Aquellos que antes de ser medicados expresan una mirada estuporosa, leve predominio de movimientos de la línea media del cuerpo, semi flexión de miembros superiores (en algunos casos se puede expresar el fenómeno de rueda dentada), espasmos musculares, iteraciones, blefaroespasmos, constipación y pérdida de la sensibilidad (Klingelhofer & Reichmann, 2015), asociados a la pérdida de incentivo y aumento de esfuerzo psíquico al realizar actividades de la vida diaria con pérdida de su autocuidado (Walton & Bouret, 2019), con alteración en el lenguaje con tendencia a la hipofonía y mutismo (Barbas et al., 2013), junto a un pobre apoyo psicosocial, tendrán mayor riesgo de resistencia farmacológica, por lo que dichos síntomas son predictores de la respuesta a la clozapina (Köhler-Forsberg et al., 2017). Esto es de importancia ya que un estudio reciente ha destacado datos de varios estudios observacionales que apoyan estos marcadores como pronóstico de la enfermedad (Shah et al., 2018).

Varios estudios informaron predictores clínicos de ERT, el realizado por T. Wimberley y colaboradores (2016) es quizás el estudio más extenso, basado en el seguimiento de hasta 15 años en una muestra 8624 participantes; el mismo señala que los predictores significativos fueron una edad más temprana de inicio, menor nivel educativo, vivir en zonas rurales, subtipo

paranoico (aunque no controlado por los otros subtipos), trastorno de personalidad, consumo de sustancias e intento de suicidio previo.

El objetivo de proporcionar una base empírica para mejorar la identificación temprana de ERT basada en la presentación psicopatológica, ayudaría a los médicos a anticipar el inicio del tratamiento con clozapina, aunque si bien la identificación temprana es clínicamente importante, actualmente tenemos un conocimiento muy limitado de sus predictores.

VI. Pseudoresistencia en esquizofrenia

El fenómeno de pseudoresistencia en la esquizofrenia no ocurre debido a la falta de acción farmacodinámica del antipsicótico (Altamura et al., 2005) sino que, por el contrario, está mediada por causas clínicas o factores farmacocinéticos del tratamiento, entre los cuales caben destacar (Potkin et al., 2020):

- Diagnóstico incorrecto.
- Dosis inadecuada del antipsicótico.
- Duración inadecuada del tratamiento antipsicótico.
- Niveles plasmáticos insuficientes del antipsicótico.
- Escasa adherencia al tratamiento antipsicótico (hasta la mitad de los pacientes no toman la medicación de forma correcta) (Goff & Freudenreich, 2010).
- Efectos adversos que enmascaran la respuesta al antipsicótico (ej.: acatisia, parkinsonismo).
- Condiciones médicas comórbidas que enmascaran la respuesta al antipsicótico.
- Comorbilidades psiquiátricas y psicosis gatillada por el consumo de sustancias.

Comorbilidades

Más de la mitad de las personas con esquizofrenia tienen al menos una condición clínica comórbida, debido a que las comorbilidades tienen un impacto negativo en el curso de la esquizofrenia, la detección y el tratamiento óptimo de las mismas son importantes para un desenlace favorable (Pratt et al., 2020).

a. Depresión y esquizofrenia

Se estima que más del 70% de los pacientes con esquizofrenia pueden presentar síntomas depresivos y aproximadamente uno de cada cuatro cumplirá criterios para trastorno depresivo mayor en algún momento de sus vidas (Castle & Buckley, 2015). Los síntomas depresivos pueden presentarse en todas las etapas de la esquizofrenia y, si bien se ha considerado que la presencia de síntomas afectivos durante el episodio psicótico es un indicador pronóstico positivo, la presencia

de depresión durante las remisiones se ha asociado a peores resultados (Upthegrove et al., 2017). La depresión está asociada con suicidios consumados, riesgo de recaídas, re internaciones, peor funcionamiento, peor calidad de vida, violencia y no adherencia al tratamiento (Pratt et al., 2020). Los síntomas depresivos pueden confundirse con los síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia, anhedonia y asocialidad) o con efectos adversos medicamentosos (sedación, acinesia, parkinsonismo) (Pratt et al., 2020). Las características principales de la depresión mayor que la distinguen de los síntomas negativos incluyen la presencia de humor depresivo, culpa no delirante y síntomas neurovegetativos (Castle & Buckley, 2015; Pratt et al., 2020).

b. Esquizofrenia y suicidio

Aproximadamente el 5% de los pacientes con esquizofrenia consuman suicidio (Hor & Taylor, 2010), siendo más frecuente en hombres que en mujeres y posicionándose como causa principal de muerte en personas con esquizofrenia entre los 15 y los 24 años (Lin et al. 2018). Entre los principales factores de riesgo se destacan la presencia de síntomas depresivos, alucinaciones e ideas delirantes activas, tentativas previas, consumo de sustancias y la presencia de insight (Hor & Taylor, 2010).

c. Esquizofrenia y ansiedad

Los síntomas ansiosos son frecuentes en personas con esquizofrenia, presentando una prevalencia mayor que en la población general (Achim et al., 2011) y ocurriendo hasta en el 65% de los pacientes (Temmingh & Stein, 2015). Los niveles elevados de ansiedad o la presencia de un trastorno de ansiedad se han asociado con síntomas positivos más graves, aislamiento social, depresión, desesperanza, incremento en las tasas de suicidio y un funcionamiento más deficitario (Braga et al., 2005; Lysaker & Salyers, 2007). La presencia de síntomas de ansiedad se ha asociado con el género femenino, edades tempranas, niveles más elevados de educación y matrimonio (Dixon et al., 2001). Los síntomas de ansiedad deben ser diferenciados de las ideas de autoreferencia, las reacciones a los delirios, la agitación, la acatisia, los síntomas relacionados con sustancias (ej. intoxicación por cocaína, abstinencia al alcohol) y los síntomas depresivos (Zisook et al., 1999).

La presencia de síntomas de pánico se encuentran asociados con una mayor gravedad psicopatológica, incremento en el riesgo y la conducta suicida y un aumento en la vulnerabilidad al consumo de sustancias; mientras que la ansiedad social comórbida se ha aso-

ciado con un peor pronóstico, mayores posibilidades de una recaída temprana y mayores niveles de discapacidad social (Buckley et al., 2009; McEnery et al., 2019).

La presencia de un antecedente de trauma infantil incrementa el riesgo para el desarrollo de psicosis (Varese et al., 2012). La prevalencia a lo largo de la vida para desarrollar un trastorno por estrés postraumático en personas con esquizofrenia oscila entre el 14 al 53% (Pratt et al., 2020) y este se asocia a una mayor alteración en el funcionamiento social, mayor riesgo de consumo de sustancias, una psicosis más severa y un incremento del riesgo suicida en comparación con pacientes que solo padecen esquizofrenia (Pratt et al., 2020).

Mientras que hasta el 30% de los pacientes con esquizofrenia pueden presentar síntomas obsesivo-compulsivos (Mariné et al., 2015; Swets et al., 2014), solo del 12 al 14% cumplen criterios diagnósticos para TOC (Swets et al., 2014); asociándose ambas instancias, con una edad menor al momento del inicio de la esquizofrenia, depresión comórbida, ideación y tentativas suicidas. Además, dichos pacientes tienen evoluciones más desfavorables, con un mayor aislamiento y una menor respuesta al tratamiento que los pacientes esquizofrénicos sin síntomas obsesivo-compulsivos. Estos pueden preceder el inicio de la psicosis, comenzar al momento de inicio o luego del inicio de la misma, u ocurrir en forma transitoria (Zink, 2014). Asimismo, el uso de antipsicóticos como la clozapina y la olanzapina puede empeorar los síntomas obsesivo-compulsivos en una minoría de pacientes (Fonseka et al., 2014).

d. Esquizofrenia y consumo de sustancias

Las personas con esquizofrenia tienen el doble de chance de presentar un trastorno por consumo de sustancias que la población general (Regier et al., 1990).

A pesar de que el uso de tabaco ha disminuido considerablemente en la población general, más de la mitad de los pacientes con esquizofrenia son tabaquistas (Correll et al., 2014), como los hidrocarburos pueden inhibir los CYP 1A1, 1A2 y 2E1, los cambios entre el estado de consumo y abstinencia al tabaco pueden generar cambios en los niveles plasmáticos de algunos antipsicóticos (ej. clozapina, olanzapina y haloperidol), complicando las transiciones entre internaciones y tratamientos ambulatorios (Lowe & Ackman, 2010).

Existe, asimismo, gran abuso en el consumo de alcohol, seguido de cannabis y estimulantes (87), el consumo de sustancias complica el curso y el tratamiento de la esquizofrenia y genera exacerbaciones sintomáticas y un mayor riesgo de internaciones, desamparo, victimización y suicidio, el uso de cannabis,

especialmente durante la adolescencia temprana, se asocia con un inicio más temprano y un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia (Pratt et al., 2020).

En la *Tabla 1* se detallan las comorbilidades mencionadas y los abordajes terapéuticos recomendados (ver *Tabla 1*).

VII. Neurobiología y estudios complementarios en ERT

La posibilidad de que la esquizofrenia resistente al tratamiento sea una entidad diferente entre el grupo de las esquizofrenias es un desafío dentro de la neurobiología de esta enfermedad. Las actuales hipótesis de las bases biológicas en la ERT se enfocan sobre alteraciones en el funcionamiento de diferentes neurotransmisores (ej. dopamina y glutamato). Algunos estudios reportaron que los pacientes con esquizofrenia que responden al tratamiento antipsicótico presentan, aumento de la liberación de dopamina (DA), altos niveles de DA basales y también elevada capacidad de síntesis de DA a nivel del cuerpo estriado, comparado con controles sanos (Demjaha et al., 2012).

Es conocido que entre el 65 y 80% de la ocupación de los receptores de DA D2 por los antipsicóticos es suficiente para alcanzar la respuesta clínica, sin embargo los estudios llevados a cabo en pacientes diagnosticados con ERT, evidenciaron que la resistencia al tratamiento se presentaba a pesar de que la ocupación de los receptores de DA D2 fuera del 95%. Así también algunos pacientes con ERT mostraron niveles normales de la actividad dopaminérgica o incluso un nivel bajo de esta. Por lo tanto la ocupación de los

receptores de DA D2 no garantiza suficientemente la respuesta en un grupo de pacientes, estos resultados en conjunto, nos permiten realizar una hipótesis sobre un subtipo de esquizofrenia no-dopaminérgica (Howes et al., 2012; Howes & Kapur, 2014).

Kim et al. (Kim et al., 2017) realizaron un estudio en pacientes que habían respondido a la clozapina, en este estudio los pacientes con ERT respondedores a la clozapina también mostraron bajos niveles de capacidad de síntesis de DA comparado con los respondedores a otros antipsicóticos, sugiriendo que esto podría ser parte de la fisiopatología de la ERT y no un marcador de estado relacionado con la severidad de los síntomas.

La hipótesis de psicosis por supersensibilidad a la DA (PSD) propone que el bloqueo sostenido de los receptores dopaminérgicos D2 que inducen cambios dopaminérgicos (regulación hacia arriba de los receptores D2), sería la causa de la aparición de síntomas o brotes que no revierten con las dosis iniciales de tratamiento. Esta teoría propuesta por Chouinard, con el nombre de psicosis por supersensibilidad inducida por neurolepticos, sitúa al tratamiento con antipsicóticos a largo plazo, como un aspecto negativo dentro del tratamiento de la esquizofrenia (Kanahara et al., 2021; Nakata et al., 2017).

Algunos autores han propuesto que la PSD podría estar relacionada con la progresión hacia la ERT, en otras palabras, que la PSD podría ser un subtipo de ERT, ellos sostienen que una vez desarrollada la supersensibilidad a la DA en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, la eficacia de una dosis determinada de antipsicóticos (que fue previamente efectiva) disminuye, y eso implica que los síntomas se vuelvan re-

Tabla 1. Comorbilidades psiquiátricas en esquizofrenia (modificado de Pratt et al., 2020)

Comorbilidad	Abordaje terapéutico recomendado
Depresión	Rotar a antipsicóticos de segunda generación. Agregar antidepresivo. Agregar intervenciones psicosociales para la depresión.
Trastorno de pánico	Agregar medicación para el pánico y terapia cognitivo-conductual.
Fobia social	Agregar antidepresivo y terapia cognitivo-conductual.
Trastorno por estrés postraumático	Agregar antidepresivo y terapia cognitivo-conductual.
Trastorno obsesivo-compulsivo	Agregar un inhibidor de la recaptación de serotonina y terapia cognitivo-conductual.
Trastorno por uso de tabaco	Agregar medicaciones para cesación tabáquica aprobadas por la FDA- Agregar tratamiento conductual para mantener la motivación y habilidades de afrontamiento.
Trastorno por uso de sustancias	Rotar a un antipsicótico de segunda generación (mayor evidencia para clozapina) Agregar medicaciones para el trastorno por uso de sustancias.

fractarios. Aproximadamente la mitad de los casos de ERT podrían estar etiológicamente relacionados con PSD (Chouinard et al., 2017; Suzuki et al., 2015). Si bien esta hipótesis postula que la ERT estaría relacionada con la duración del tratamiento antipsicótico, existe una controversia ya que los síntomas positivos disminuyen con la edad y no se incrementan tal como lo enuncia la hipótesis de psicosis por supersensibilidad a la DA (Potkin et al., 2020).

Otro importante desafío es conocer en qué momento de la enfermedad comienza la resistencia al tratamiento. En un estudio reciente se encontró diferencias en la capacidad de síntesis de DA entre los respondedores y los no respondedores desde el inicio de la enfermedad, sugiriendo así que habría subtipos tempranos de ERT (Jauhar et al., 2019).

Hay evidencias que una anomalía en la regulación del glutamato podría específicamente jugar un papel en la ERT, esta anomalía podría originarse en una hipofunción de los receptores NMDA en las células piramidales y en las neuronas gabaérgicas. Normalmente el glutamato es el responsable de regular el tono inhibitorio en el cerebro a través de la unión a los receptores NMDA de las interneuronas gabaérgicas. Los mecanismos estructurales que podrían producirse a causa de una hipofunción de los receptores NMDA en los pacientes con ERT, podrían conducir a una desinhibición de las neuronas piramidales y de las vías excitatorias, por subestimulación a las interneuronas inhibitorias gabaérgicas. Consecuentemente, la señalización descendente que se origina en las interneuronas gabaérgicas, puede causar un incremento en la liberación del glutamato en las neuronas piramidales y unirse a los receptores AMPA y kainato; este estado de exceso de glutamato inicia la entrada de calcio a las neuronas y desencadena la toxicidad celular, la cual con el tiempo puede ser perjudicial para la red neuronal (Potkin et al., 2020; Uno & Coyle, 2019).

Los estudios de neuroimágenes han encontrado aumentos de los niveles de glutamato en la corteza cingulada anterior (CCA) en pacientes con ERT comparado con controles sanos y con pacientes respondedores al tratamiento. En la ERT la estimulación excitatoria de las neuronas piramidales en los circuitos de la CCA podría también estar desinhibida, ocasionando un aumento de la liberación de glutamato, lo que ocasiona el bloqueo de los receptores D2 en los tratamientos convencionales. Es así que la "excitotoxicidad" mediada por glutamato podría ser la responsable de una variedad de anomalías y severidad de los síntomas

presentes en la ERT. Así como también la pérdida de las espigas dendríticas y la disminución en la longitud de las dendritas podrían ser secundarias a una disfunción glutamatérgica (Mouchlianitis et al., 2016b).

En modelos animales, la clozapina es el estándar de oro en el tratamiento de la ERT, muestra una alta afinidad por los receptores de dopamina D4, y el bloqueo de estos receptores regula hacia arriba la expresión de los receptores AMPA, mejorando la neurotransmisión glutamatérgica (Veerman et al., 2014). La clozapina también puede aumentar la liberación de L-glutamato y D-serina, lo que resulta en una regulación hacia arriba del número de receptores NMDA expresados (Yamamori et al., 2014).

Los estudios genéticos también aportaron datos sobre la ERT: El interés de estos reportes está en la posibilidad de predecir cuáles pacientes pueden presentar resistencia al tratamiento en sus aspectos farmacogenéticos y farmacogenómicos.

Algunos estudios sugieren que la ERT es una forma familiar de esquizofrenia ya que los índices de esquizofrenia entre los parientes de primer grado de pacientes con ERT son mayores que entre respondedores al tratamiento y los controles sanos, esto indica que la historia familiar de psicosis sería un predictor de ERT (Joover et al., 2005).

La mayoría de los estudios de genética molecular se enfocaron en el análisis de genes que codifican para proteínas relacionadas con los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico, así como también en genes que intervienen en los mecanismos inflamatorios y en el estrés oxidativo.

Una posible combinación ocurre entre la variante del gen transportador de DA (número variable de repeticiones en tándem -VNTR- de 40 pares de bases) y el gen transportador de serotonina (VNTR en el intrón 2) que han sido relacionados con ERT, los polimorfismos en el gen del receptor de dopamina D2 podrían afectar a pacientes en riesgo de desarrollar supersensibilidad a la DA, ERT o la probabilidad que el paciente responda a algún antipsicótico distinto de clozapina (Bilic et al., 2014).

Otros genes que fueron reportados con la ERT fueron el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro -BDNF- (Val66Met o C207T polimorfismo), 5-HT2A (T102C polimorfismo), triptofano hidroxilasa (polimorfismo C/A), repeticiones de CCG en el gen de la relina y el alelo A1 del HLA (Pisanu & Squassina, 2019). Ruderfer y col., reportaron que un conjunto de genes relacionados con el tratamiento antipsicótico y con el riesgo de desarrollar enfermedad (por ej. CACNA1C,

GRIN2A, AKT3, HCN1), estaban relacionados con la respuesta al tratamiento (Ruderfer et al., 2016).

Los estudios que se enfocaron sobre el potencial valor del análisis del índice de riesgo poligénico (PRS) surgidos de los reportes del Consorcio internacional de genética de esquizofrenia (PCG), encontraron que aquellos pacientes con baja carga poligénica tienen más probabilidad de responder a las 12 semanas del tratamiento antipsicótico, comparado con los pacientes con alto índice de riesgo poligénico (Ruderfer et al., 2016; Vita et al., 2019).

Un estudio de variación del número de copias (CNV) encontró que los pacientes que portaban de novo CNVs tenían más probabilidad de tener ERT, en este estudio no solo se replicaron hallazgos anteriores que encontraron este tipo de variante (CNVs) en genes implicados en la señalización del calcio, gen de la proteína del retardo metal del cromosoma X frágil (FMPR) y genes relacionados con la sinapsis, sino que también se identificaron nuevas CNVs en genes que están relacionados con la repuesta al estrés oxidativo, a la integridad genómica, a las quinasas, a la regulación de la expresión genética y GTPasas (Kushima et al., 2017).

Estos resultados, aunque controvertidos, sostienen la hipótesis de que al menos algunos de los genes que confieren susceptibilidad para desarrollar esquizofrenia podrían explicar también parte de la variabilidad interindividual en la respuesta a los antipsicóticos y el riesgo para desarrollar ERT (Vita et al., 2019).

Si bien no existen en la actualidad estudios complementarios de diagnóstico con utilidad clínica para la ERT, los estudios de neuroimágenes reportaron algunos hallazgos en estos pacientes; así, una significativa disminución de la sustancia gris (en particular en las áreas frontales) fue encontrada en pacientes con ERT comparada con pacientes esquizofrénicos no resistentes y con controles sanos, esta reducción parece ser más severa en pacientes con esquizofrenia ultra-resistente (Anderson et al., 2015a; Quarantelli et al., 2014). Los estudios realizados en pacientes que evolucionaban desfavorablemente y no respondían al tratamiento, presentaban alargamiento de los ventrículos cerebrales y disminución de la sustancia blanca (Mitelman et al., 2010). Estas anormalidades podrían reflejar un continuo entre pacientes respondedores y resistentes al tratamiento y definir de forma más amplia el concepto de ERT (Mouchlianitis et al., 2016a).

La pérdida de elementos neuronales que ocasiona los síntomas de ERT y de esquizofrenia ultra resistente al tratamiento (EURT) podría ser más sustancial que en aquellos pacientes que responden a los antipsicóti-

cos. Estudios volumétricos, de tensor de difusión en resonancia magnética (DTI) y de resonancia magnética funcional (RMNf) han examinado la morfología intracerebral regional, la integridad de los circuitos interregionales de sustancia blanca y la conectividad funcional en la ERT y han identificado alteración en las regiones frontales y temporales y en los principales haces de fibra que los conectan (Holleran et al., 2014; McNabb et al., 2020; Mitelman & Buchsbaum, 2007; Nakajima et al., 2015).

A través de las neuroimágenes funcionales como el PET se reportaron altos niveles de síntesis de DA en el cuerpo estriado en pacientes esquizofrénicos respondedores al tratamiento, en comparación con pacientes con ERT que presentaban niveles de síntesis de DA equivalente a los controles (Demjaha et al., 2012), por resonancia magnética espectroscópica, se reportaron altos niveles de glutamato y glutamina en la CCA en la ERT comparado con pacientes respondedores al tratamiento (Egerton et al., 2010; Egerton et al., 2021; Mouchlianitis et al., 2016a).

En un estudio en el cual se evaluó la eficiencia de la conectividad local y global de las redes cerebrales en individuos con ERT, comparado con controles, los pacientes con ERT mostraron reducida conectividad funcional, que fue más pronunciada en el lóbulo temporal. El decrecimiento de la conectividad en el área del lóbulo frontal y temporal es un circuito particularmente vulnerable, alteraciones en estas áreas han sido reportadas en estudios previos de esquizofrenia y ERT (Ganella et al., 2017).

VIII. ERT y cognición

Los trastornos cognitivos en los pacientes con esquizofrenia han sido descritos desde las primeras caracterizaciones del trastorno (Kraepelin, 1996), aunque en las últimas décadas su estudio ha tomado renovado vigor (O'Carroll, 2000; Sheffield et al., 2018). Se sabe que las personas aquejadas de esquizofrenia muy frecuentemente tienen alteraciones cognitivas, sobre todo en la atención, memoria, funciones ejecutivas, resolución de problemas, velocidad de procesamiento y cognición social (Keefe & Fenton, 2007). El desempeño suele estar por debajo de uno o dos desvíos estándar de los sujetos normales siendo las alteraciones cuantitativamente más severas que en otras enfermedades psiquiátricas, tales como el trastorno bipolar (Bortolato et al., 2015; Li et al., 2020). Se ha observado que los déficits cognitivos están asociados específicamente con la sintomatología negativa, y que podrían estar correlacionados con la severidad sintomatológi-

ca (Braw et al., 2012; Ventura et al., 2009). Las alteraciones cognitivas han sido asociadas significativamente a la evolución funcional, la calidad de vida y la capacidad laboral y de rehabilitación de los pacientes con esquizofrenia (Green, 1996; 2016).

Los déficits cognitivos han sido descriptos también en niños y adolescentes que fueron diagnosticados en años posteriores con esquizofrenia y en familiares de primer grado de estos pacientes (Keefe et al., 1994; Reichenberg et al., 2010).

Desde hace casi dos décadas se han comenzado a estudiar las diferencias de funcionamiento cognitivo entre los pacientes con esquizofrenia según su respuesta al tratamiento (Joober et al., 2002), adicionando una nueva variable clínica a la distinción entre estos dos grupos. Hasta la actualidad han aparecido ocho trabajos de comparación entre estos dos grupos de pacientes (Anderson et al., 2015b; Bourque et al., 2013; De Bartolomeis et al., 2013; Frydecka et al., 2015; Gilbert et al., 2014; Iasevoli et al., 2016; Joober et al., 2002; Kravariti et al., 2019). Estos estudios, lamentablemente, se han realizado con muestras pequeñas y gran heterogeneidad en los tests empleados, criterios de resistencia, síntomas, funcionalidad y tratamientos entre los grupos estudiados; sin embargo, salvo uno (Anderson et al., 2015b), todos los estudios restantes han demostrado diferencias significativas en algunas funciones cognitivas, siendo los pacientes con ERT los que se desempeñaban peor en las pruebas. Los dominios cognitivos en los que se han hallado diferencias han sido la memoria visual (Bourque et al., 2013; Gilbert et al., 2014; Joober et al., 2002), la memoria verbal (De Bartolomeis et al., 2013; Gilbert et al., 2014; Iasevoli et al., 2016; Joober et al., 2002), el aprendizaje verbal (Joober et al., 2002), la habilidad verbal (Joober et al., 2002), la atención selectiva (Frydecka et al., 2015), la velocidad de procesamiento (Frydecka et al., 2015; Gilbert et al., 2014), la fluencia verbal (Frydecka et al., 2015; Kravariti et al., 2019), la inteligencia verbal (Kravariti et al., 2019) y la memoria de trabajo (Gilbert et al., 2014). Dos estudios observaron una correlación entre las alteraciones cognitivas y los síntomas negativos (De Bartolomeis et al., 2013; Frydecka et al., 2015).

Kravariti et al. (2019) siguieron durante diez años a un grupo de pacientes de 16 a 65 años testeado cognitivamente durante su primer episodio psicótico en el marco del estudio AESOP-10. Los pacientes esquizofrénicos, tanto refractarios como no refractarios al tratamiento (clasificados de esta forma 10 años después de su primer episodio), tuvieron peor desempeño en tests de fluencia verbal, memoria, aprendi-

zaje e inteligencia verbal, habilidad visuo espacial y funciones ejecutivas en relación a los controles. A su vez, los pacientes con esquizofrenia refractaria tuvieron más déficits en la fluencia y la inteligencia verbal que los respondedores al tratamiento. Gilbert et al. (2014) dividieron una muestra de 112 pacientes con esquizofrenia en 3 grupos según sus desempeños neuropsicológicos en memoria verbal, memoria visual, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo y distinguieron a un grupo casi normal, uno alterado selectivamente en la memoria visual y la velocidad de procesamiento y otro alterado en los cuatro dominios. Este último, mayoritariamente, fue el que tuvo peor respuesta al tratamiento medicamentoso. Con el establecimiento del uso de la clozapina como tratamiento de elección en el paciente con ERT, se comenzó a estudiar el efecto de la misma en los déficits cognitivos. Algunos estudios no hallaron cambios cognitivos con el uso de la clozapina a pesar de las mejorías clínicas en síntomas positivos y negativos (Goldberg et al., 1993; Lindenmayer et al., 1998; Zahn et al., 1994), sosteniendo el dominio cognitivo como un dominio independiente de la sintomatología. Inclusive un estudio (Zahn et al., 1994) observó un empeoramiento en la velocidad de respuesta a los estímulos visuales. Sin embargo, la mayoría de los estudios demostraron mejorías en las alteraciones neurocognitivas tras un tratamiento con clozapina luego de un corto plazo (Lee et al., 1999; Meyer-Lindenberg et al., 1997; Purdon et al., 2001), así como también posterior a un año (Breier et al., 1994; Fuji et al., 1997; Grace et al., 1996; Lee et al., 1999; Purdon et al., 2001). Las mejorías se observaron en la atención y velocidad psicomotriz (Grace et al., 1996; Lee et al., 1999), la fluencia verbal y la memoria visuo espacial (Buchanan et al., 1994; Grace et al., 1996; Lee et al., 1999), la memoria de trabajo, la función ejecutiva (Buchanan et al., 1994; Fuji et al., 1997; Grace et al., 1996) y la cognición social (Verma et al., 2020). El estudio de Grace et al. (1996) observó mejorías en la cognición a lo largo de 3 años, aunque es difícil adjudicar esta mejoría sólo a la medicación, ya que los pacientes se encontraban realizando un programa de rehabilitación psicosocial. Una revisión de 12 estudios de Mc Gurk (2000), concluyó que el tratamiento con clozapina produce mejorías en la atención y la fluencia verbal y un efecto beneficioso limitado en la memoria y el aprendizaje verbal con poca eficacia en la memoria de trabajo y en la función ejecutiva.

Un dato interesante de los últimos años es que la alteración de la cognición en los pacientes medicados con clozapina estaría asociada a la tasa clozapina/

norclozapina (metabolito activo de la clozapina) existente en el plasma sanguíneo (Dal Santo et al., 2020; Mc Ardle et al., 2019; Park et al., 2020; Rajji et al., 2010). Se especula que esta relación se debería al efecto antagonista muscarínico de la clozapina en relación al efecto agonista de la norclozapina (Rajji et al., 2010). Esta correlación negativa entre la tasa clozapina/norclozapina y funcionamiento cognitivo se observó específicamente para la atención, vigilancia, memoria del trabajo y cognición social (Park et al., 2020).

Se han estudiado los efectos cognitivos de la adición de distintas drogas al tratamiento de la clozapina con resultados positivos con la ziprasidona (Muscatello et al., 2014a), la lamotrigina (Zoccali et al., 2007), la lurasidona (Meltzer et al., 2020), la minociclina (Kelly et al., 2015) y la memantina (De Lucena et al., 2009; Veerman et al., 2016), y resultados negativos con el aripiprazol (Muscatello et al., 2011a), la lamotrigina (Vaygısoğlu et al., 2013), la d-serina (Tsai et al., 1999), el topiramato (Muscatello et al., 2011b), la roziglitazona (Yi et al., 2012), la duloxetina (Mico et al., 2011) y el modafinilo (Freudenreich et al., 2009). De todas maneras, estos estudios han sido realizados con muestras muy pequeñas de pacientes, lo que no permite realizar aún recomendaciones. Actualmente se está realizando un estudio para evaluar el efecto cognitivo de la adición de n-acetilcisteína al tratamiento de clozapina en pacientes esquizofrénicos refractarios (Rossell et al., 2016).

IX. Tratamientos psicosociales

Los tratamientos no biológicos o psicosociales para los pacientes con esquizofrenia se iniciaron con las intervenciones familiares (Garay & Sabatés, 2018). Las intervenciones psicoeducativas buscaron reducir el estigma asociado al problema y el estrés de la familia sobre el paciente. La teoría de la emoción expresada postuló que las emociones negativas que expresan los familiares sobre el paciente (agresión, culpa, etc.) incrementan el estrés recibido por este, empeorando el curso de la enfermedad. Posteriormente, la psicoeducación familiar ayudó con el objetivo de incrementar la adherencia al tratamiento farmacológico, en la medida en que los datos mostraron una disminución de la deserción de los pacientes en el largo plazo (Keegan & Garay, 2007).

El entrenamiento en habilidades sociales se basó en los principios del aprendizaje social (modelado, etc.) para ayudar a los pacientes con esquizofrenia a desarrollar las habilidades necesarias para favorecer su integración social, incrementar su autonomía, manejar situaciones sencillas como realizar las compras,

solicitar un turno médico y aquellas tareas más complejas, como la inclusión en contextos menos estructurados, como la vida social o afectiva.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) designa una familia de intervenciones basadas en el estudio de los trastornos mentales, centrándose en los factores de mantenimiento de los mismos así como ocupándose de los procesos psicopatológicos estudiados (Garay et al., 2016). Al aplicarse a los pacientes con esquizofrenia, las intervenciones cognitivo-conductuales enfatizan elementos de la psicoeducación, focalizándose inicialmente en los contenidos de las ideas delirantes así como también en el manejo de contextos que incrementan o disminuyen las experiencias alucinatorias. Las técnicas son muy variadas y el tratamiento puede implementarse de forma individual pero también grupal o incluso bajo la forma de autoayuda.

El entrenamiento meta cognitivo (Garay, 2018) busca reducir los sesgos cognitivos propios de la esquizofrenia mediante diferentes ejercicios tendientes a la flexibilización de la cognición. Los modelos más contextuales, enfatizaron la relación de los pacientes con sus síntomas más que los contenidos de los mismos (Garay & Korman, 2018).

La terapia forma parte de un trabajo interdisciplinario en el que se incluyen intervenciones comunitarias, terapia ocupacional, asistencia social, arteterapia, musicoterapia, tratamientos farmacológicos, etc., con el objetivo de reducir deserción, recaídas, reinternaciones, y mantener a los pacientes en tratamientos prolongados y complejos.

El estudio de intervenciones psicosociales en pacientes con ERT se ha realizado más recientemente. A continuación se mencionan los estudios controlados y aleatorizados más relevantes de su aplicación, destacando que no difieren en esencia de aquellas estudiadas en pacientes con esquizofrenia. De acuerdo al estudio multicéntrico de Newcastle y Manchester (Sensky et al., 2000; Turkington et al., 2002), en el cual 90 sujetos de entre 16 y 60 años, que tenían síntomas persistentes de esquizofrenia, durante más de 6 meses realizaron un tratamiento farmacológico adecuado; el grupo de pacientes que recibió terapia cognitivo conductual (TCC) obtuvo mejores puntajes en la psicopatología global y en los síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, la diferencia se mantuvo a los 5 años y los pacientes que recibieron TCC tuvieron menos de la mitad de días de internación durante ese período (1323 versus 2947 días).

El estudio de Carolina del Norte y Pennsylvania (Penn et al., 2009) incluyó 65 pacientes con esquizofre-

nia y alucinaciones auditivas resistentes al tratamiento farmacológico. El grupo tratado con TCC grupal tuvo menos síntomas positivos y negativos, en general, que el grupo control, a los 12 meses de seguimiento.

El estudio multicéntrico de Amsterdam, Groningen y Utrecht (van der Gaag et al., 2012) incluyó 186 sujetos con diagnóstico de esquizofrenia o desorden esquizoafectivo tratados con medicación antipsicótica y con síntomas persistentes. El grupo que recibió TCC mostró una mayor cantidad de días de funcionamiento normal en el seguimiento de 18 meses. El estudio FOCUS (*Focusing on Clozapine Unresponsive Symptoms*) (Morrison et al., 2018) incluyó 485 pacientes con síntomas persistentes. El grupo tratado con TCC mostró resultados similares a la potenciación farmacológica pero se observaron menores efectos colaterales y mayor calidad de la reducción sintomática al final de tratamiento.

Existe también evidencia sobre la eficacia de la TCC en el tratamiento de autoayuda (Naeem et al., 2016), muy relevante cuando no se disponen de profesionales entrenados en su administración. Los principales tratamientos psicosociales investigados se encuentran dentro de las TCC, habiéndose estudiado en pacientes con síntomas persistentes y resistentes a los tratamientos farmacológicos de primera línea (Sabatés & Garay, 2016). La inclusión de estas intervenciones puede reducir la sintomatología positiva, negativa, mejorar la calidad de vida y reducir el tiempo de internación de los pacientes con ERT, destacándose la importancia de incluir dichas intervenciones en la asistencia global de esta población

X. Tratamiento farmacológico de primera línea en ERT

La indicación de clozapina en la ERT nace del estudio crucial de Kane (Kane et al., 1988), el cual demostró la superioridad de este agente sobre el antipsicótico clorpromazina en una población rigurosamente definida como resistente al tratamiento. Mientras sólo el 4% respondió a clorpromazina, el 30% lo hizo a clozapina.

Al Estudio de Kane le siguieron otros que mostraron resultados similares aunque con diferencias menos espectaculares, en 2009 se publicó una revisión de Cochrane (Essali et al., 2009) sobre el tema que incluyó 52 estudios con 4746 participantes. Si bien mencionan que estos estudios tienen una duración promedio baja (13 semanas) y presentan sesgos metodológicos, la evaluación de los mismos revela que clozapina tiene una mayor efectividad que los antipsicóticos de primera generación (APG) en reducir los síntomas de

la esquizofrenia, en posponer recaídas y lograr una mayor satisfacción en los pacientes; pero agregan, sin embargo, que la clozapina no mostró superioridad en el funcionamiento global o en el mantenimiento de una ocupación. Estas ventajas deben ser sopesadas con los efectos secundarios que produce.

La cuestión siguiente es la eficacia comparativa de clozapina con antipsicóticos de segunda generación (ASG), los datos más sólidos provienen de estudios también cruciales en este campo como son el CATIE y el CUTLASS (Lewis et al., 2006; McEvoy et al., 2006), llevados a cabo con una metodología que no es la de los estudios controlados aleatorizados (RCT por sus siglas en inglés), pero que refleja de mejor manera la eficacia y tolerancia de los tratamientos en el mundo real.

El estudio CATIE (McEvoy et al., 2006) usó la discontinuación como objetivo primario, asignando a los pacientes que habían fracasado a un AP anterior a clozapina, risperidona, quetiapina u olanzapina; clozapina demostró un mayor tiempo hasta la discontinuación por cualquier causa que risperidona o quetiapina, aunque no con olanzapina. Sin embargo, en la discontinuación exclusivamente por falta de resultados terapéuticos, clozapina fue superior a olanzapina. A los 3 meses, además, clozapina había mostrado un descenso en el score de la PANSS superior a risperidona y quetiapina, aunque no con respecto a olanzapina.

El estudio CUTLASS, con una metodología similar al CATIE asignó a los pacientes que habían fracasado en responder a 2 o más AP a clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina o amisulprida. La clozapina mostró una superioridad estadísticamente significativa en un año en la PANSS sobre sus competidores, además, en la semana 12 los pacientes tratados con clozapina expresaron una mayor satisfacción con su estado mental comparado con los otros AP.

No obstante esto, corresponde mencionar que en 2008 Meltzer y colaboradores (2008) publicaron un estudio en el que reportaban una eficacia similar entre la clozapina y la olanzapina en dosis inusualmente altas (promedio de olanzapina fue de 34 mg/día) en ERT, aunque estos datos hay que relativizarlos dado que la muestra fue muy pequeña. Incluso, más adelante Souza y otros (2013) publicaron un metanálisis de 7 RCT que compararon ambas drogas en la ERT concluyendo que la clozapina mostró superioridad significativa sobre la olanzapina en resultados reflejados en PANSS tanto positiva como negativa.

Reuniendo esta serie de datos, la conclusión basada en la bibliografía es que la clozapina es el fármaco de elección para ERT y eso está reflejado en las diferentes

guías de tratamiento (Barnes et al., 2011; Buchanan et al., 2010; Hasan et al., 2012; Lehman et al., 2004).

Más recientemente esto fue ratificado por la Guía de Tratamiento de Esquizofrenia del 2020 por la American Psychiatric Association (Keepers et al., 2020). En ella se incluyen las siguientes recomendaciones prácticas: a) lenta titulación para desarrollar tolerancia; b) monitoreo atento de los efectos secundarios; c) llegar a dosis promedio de 300 a 500 mg y d) medir la concentración de clozapina y norclozapina. Mientras la eficacia clínica de clozapina se halla más a menudo con una concentración de 350 mcg/ml o más (aunque hay resultados positivos con una concentración menor), el valor de la ratio clozapina/norclozapina sirve para medir cumplimiento y saturación de las vías metabólicas. Dado que la norclozapina tiene una vida media más larga, un cociente menor a 0.5 estaría indicando falta de cumplimiento reciente y un cociente superior a 3 estaría indicando saturación de las vías metabólicas.

Si bien el efecto secundario más publicitado de la clozapina y lo que ha dado lugar a los programas de monitoreo mandatorios para su uso es la neutropenia y agranulocitosis, muchos otros deben ser observados, tales como la miocarditis y la cardiomiopatía que conllevan riesgo de muerte.

Fuera de estos, una serie de efectos secundarios pueden presentarse y afectar la calidad de vida y el cumplimiento (Iqbal et al., 2020): sedación, constipación, aumento de peso, síndrome metabólico, convulsiones, mareos, agitación, hipersalivación, cefaleas y taquicardia.

No obstante estos efectos secundarios, la clozapina presenta una mayor adherencia y satisfacción comparado con otros AP (Siskind et al., 2017).

Queda por aclarar que clozapina alcanza una respuesta de 30 a 40% de pacientes con ERT, lo cual deja una proporción significativa de individuos que requieren su potenciación con otros recursos.

Además de los datos que aporta la bibliografía, es de utilidad agregar la experiencia, en el año 2015 en un servicio de consultorios externos, el 38% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo estaban siendo tratados con clozapina. El siguiente es un resumen de esa experiencia:

1. La clozapina tiene una eficacia diferencial comparado con cualquier otro AP o combinación de AP en ERT. En algunos casos, esa eficacia es sorprendente y se refleja en cambios notables en la capacidad de convivencia, en el desempeño funcional, en la calidad de vida y en la satisfacción del paciente y de su familia.

2. Sin embargo esto se aplica a un grupo de pacientes ya que otros tampoco responden a la clozapina y requieren potenciación con otros recursos.
3. La clozapina, aun con su notable eficacia, es un fármaco con limitaciones en su uso porque presenta dificultades en su tolerancia. Más allá de los efectos secundarios amenazantes para la vida, otros como la sedación, la sialorrea o la constipación afectan el bienestar y la adherencia.

XI. Tratamientos farmacológicos. Asociación con antipsicóticos (AP)

En las personas con esquizofrenia, la respuesta parcial y la resistencia al tratamiento condicionan también la funcionalidad y plantean la necesidad de mejorar el acceso a la atención lo más precozmente posible, optimizar los métodos de diagnóstico y los tratamientos disponibles (Jones et al., 2006).

Ante esta situación clínica la combinación de antipsicóticos se viene utilizando con mucha frecuencia en la práctica clínica, los informes de la prevalencia de la combinación de antipsicóticos en los EE. UU. varían del 7% al 50%. En un estudio realizado en centros de Europa, Canadá y Latinoamérica se encontró que la utilización de un solo un AP fue del 36.2%, dos AP 24.6%, tres AP 17.3%, cuatro AP 9.4% y cinco AP 11.9%, en este estudio sólo un tercio de los pacientes reciben exclusivamente un antipsicótico en lo que podríamos llamar evidencia clínica en el mundo real (Haro et al., 2018).

Si bien se ha criticado la falta de fundamento farmacológico para combinar antipsicóticos con el mismo mecanismo de acción (bloqueo del receptor D2), también tenemos que reconocer que existe una comprensión incompleta y limitada de la farmacodinamia de las moléculas antipsicóticas debido a los múltiples efectos sobre los receptores y neurotransmisores (Ure et al., 2018). Sin embargo, la combinación de antipsicóticos sigue siendo una práctica común y controvertida debido a que no existe evidencia suficiente que respalde su eficacia, son importantes también las preocupaciones sobre la seguridad de estos fármacos a largo plazo, la mortalidad que podrían ocasionar y el aumento del costo (Correll et al., 2007; Stahl, 2002).

Además, pocos ensayos controlados aleatorios (ECA) usan combinación de antipsicóticos citados en este contexto e implican el uso de clozapina con un antipsicótico de alta afinidad por dopamina.

Tomando en cuenta los metaanálisis de estudios realizados en diferentes momentos durante las tres

décadas pasadas en diversos centros a lo largo de Europa, Asia, Sudamérica y Norteamérica, se encontró que la combinación de antipsicóticos da una respuesta clínicamente significativa definida como una reducción de al menos un 50% de PANSS o BPRS o al menos “mucho mejor” en CGI-I (Correll et al., 2009). En los estudios incluidos en el metaanálisis no se encontraron en ningún grupo diferencias para los siguientes eventos adversos: trastornos del movimiento, uso de anticolinérgicos, efectos adversos cardiovasculares, endocrinológicos, gastrointestinales, aumento de peso y hematológicos. En cambio, se evidenció un incremento de los niveles de prolactina en los grupos donde se utilizó sulpirida o risperidona con el tratamiento continuado con clozapina (Correll et al., 2009).

Como conclusión podemos decir que estos datos sugieren que bajo determinadas circunstancias, la combinación de antipsicóticos puede ser superior a la monoterapia antipsicótica, particularmente en casos de exacerbación aguda. En aquellos pacientes en los cuales se inicia la terapéutica con combinación de antipsicóticos y se benefician con ello, dicho beneficio no parece ser directamente proporcional al bloqueo de dopamina resultante. Sin embargo, es importante señalar que los resultados fueron heterogéneos, lo que sugiere que existe la influencia de múltiples variables y posiblemente haya sesgos de publicación. Es importante señalar que se requiere de más estudios de investigación, ya que la base de datos es demasiado limitada para determinar los efectos de combinaciones específicas, con la excepción de los beneficios que se muestran al incluir clozapina. Tampoco está claro si los beneficios potenciales en pacientes se limitan a combinaciones que incluyen clozapina o que incluyen clozapina combinada con un antipsicótico típico o atípico (de primera o de segunda generación) y cuáles son los riesgos potenciales a corto plazo y en particular, a largo plazo de las combinaciones de antipsicóticos.

XII. Combinaciones farmacológicas con clozapina

A pesar de las buenas respuestas a la clozapina que se pueden obtener en varios pacientes con ERT, este fármaco no es una panacea. Se calcula que sólo un 40% de las personas con ERT responderá favorablemente (Siskind et al., 2017). Para mayor desaliento, los metaanálisis y revisiones que evalúan las estrategias farmacológicas de combinación o potenciación de clozapina después de una respuesta insuficiente a la monoterapia con ese fármaco, indican sólo beneficios margina-

les y/o incluyen estudios de baja calidad. Uno de los problemas que se observan es la falta de una definición consistente de esquizofrenia resistente a la clozapina en los ensayos clínicos, lo que compromete la posibilidad de replicar los resultados y también su aplicabilidad en la práctica clínica (Wagner et al., 2019). Por lo tanto, es de enorme importancia no considerar que haya falta de respuesta a la clozapina sin tener la seguridad de que se la ha utilizado de manera óptima.

Uno de los puntos a considerar es la duración del ensayo con este antipsicótico. Para Remington et al. un tratamiento de 8, pero preferiblemente de 12 semanas, a una dosis de 400 mg/d sería un ensayo adecuado (Remington et al., 2017). Pero el tema es también sujeto de debate, ya que en opinión de algunos autores la eficacia puede evidenciarse en un plazo de 6 meses. Se ha identificado incluso una subpoblación de pacientes cuyas respuestas aparecen después de un año de tratamiento (Muscatello et al., 2014b).

Otro punto es el nivel plasmático de la clozapina, antes de tomar decisiones respecto de si potenciarla o hacer un cambio de medicación, se aconseja realizar una medición de niveles plasmáticos, sobre todo si hay dudas acerca de la adherencia al tratamiento, si aparecieron más o menos efectos adversos que lo esperado, por la posible existencia de interacciones o de otros factores que puedan estar influyendo (Remington et al., 2017). Aunque existe una variación sustancial entre individuos, los niveles de clozapina generalmente serán mayores en los no fumadores, en los consumidores de mucha cafeína, en las mujeres y en los individuos más ancianos (Ismail et al., 2012). Los cambios entre marcas de clozapina pueden generar variaciones de 5% a 10% en los niveles plasmáticos. La muestra de sangre se debe extraer una vez alcanzado el estado estacionario (3 o más días después de un cambio de dosis) y en un valle en los niveles de medicación (aproximadamente 12 horas después de la última toma) (Keepers et al., 2020). Al igual que con los resultados de cualquier prueba de laboratorio, su interpretación debe tener en cuenta el contexto clínico. Si el nivel obtenido es mucho mayor de lo esperado, se deberán evaluar efectos secundarios relacionados con la dosis y evidencia clínica de toxicidad. Si el estado clínico del paciente no sugiere toxicidad, habrá que determinar el momento en que se obtuvo el nivel (por ejemplo, pico o valle) e identificar cualquier posibilidad de interacciones farmacológicas, cambios en el estado de tabaquismo o etiquetado incorrecto de las muestras. Si los niveles son mucho más bajos de lo es-

perado, se deberá pensar en factores como la mala adherencia, el metabolismo rápido, las interacciones con medicamentos o los cambios en el nivel de tabaquismo (Keepers et al., 2020). Se postula que se alcancen niveles plasmáticos de 350 ng/ml para la dosificación una vez al día y de 250 ng/ml para la dosificación en tomas repartidas (Remington et al., 2017).

Si se llega a la conclusión de que el tratamiento con clozapina está correctamente realizado y aun así no se ha obtenido la respuesta deseada, una opción será combinarla con otro fármaco. En 2006 se publicó el primer artículo que hablaba de “esquizofrenia ultrarresistente” (Mouaffak et al., 2006). La preferencia actual es llamarla “esquizofrenia resistente a la clozapina” y no está claro si este grupo representa una forma distinta de la enfermedad.

Se ha evaluado una amplia gama de posibles asociaciones con la clozapina, pero ninguna intervención ha demostrado efectos sólidos y repetidos que justifiquen su identificación como el tratamiento de elección (Remington et al., 2017). Si se lleva a cabo un ensayo de potenciación, es fundamental considerar los posibles efectos aditivos en los efectos secundarios y el potencial de interacciones. También es importante la revisión periódica del régimen de medicación del paciente para identificar y reducir o interrumpir los medicamentos que no son eficaces, que ya no son necesarios, o que están contribuyendo a una carga excesiva de efectos secundarios (Keepers et al., 2020).

En líneas generales, los agentes más eficaces como potenciadores para los síntomas psicóticos fueron aripiprazol, fluoxetina y valproato de sodio. Estudios individuales de ciertos antipsicóticos (penfluridol), antidepresivos (paroxetina, duloxetina), litio y ginkgo biloba mostraron efectos prometedores, aunque estos hallazgos preliminares requieren replicación (Siskind et al., 2018).

Una de las estrategias más utilizadas, aunque no existe un consenso con respecto a la misma, es la potenciación con un segundo antipsicótico (AP). Taylor y Smith (2009) concluyen que, aunque la eficacia del aumento con un AP es modesta, es posible alcanzar una mejoría clínica en algunos pacientes (Taylor & Smith, 2009). Se ha presumido que los AP con alta potencia bloqueante D2 deberían aumentar la eficacia de la clozapina, cuyo mecanismo de acción se caracteriza por un débil antagonismo D2. Sin embargo, la risperidona demostró eficacia pobre agregada a clozapina (Porcelli et al., 2012). Cuando se añadieron a la clozapina fármacos como el aripiprazol (agonista parcial de D2), o la amisulprida (antagonista selectivo

D2 y antagonista D3, no disponible comercialmente en Argentina), se observó un cierto grado de mejoría de los síntomas, por lo que también se postula que el aumento de la ocupación D2 podría ser ineficaz o perjudicial en lugar de beneficioso. Con respecto al aripiprazol, los resultados favorables para este agente se ven atenuados por la mala calidad de la mayoría de los estudios (Siskind et al., 2018).

En el caso de los antidepresivos (AD), se observaron efectos sobre los síntomas negativos, pero los mismos podrían explicarse en parte porque en las escalas se pueden confundir síntomas negativos primarios con secundarios relacionados, entre otros factores, con síntomas depresivos. Además, los efectos de algunos AD, como la fluoxetina y la paroxetina, podrían estar mediados por un aumento de los niveles séricos de clozapina a través de la inhibición del citocromo CYP2D6. La fluvoxamina, que es un importante inhibidor del CYP2D6, no se recomienda en asociación con clozapina debido a la interacción farmacocinética.

Entre los estabilizadores del estado de ánimo, el valproato de sodio y el litio mejoraron los síntomas de psicosis, aunque en estudios de baja calidad. Un estudio de alta calidad con topiramato mostró eficacia para los síntomas positivos y negativos, mientras que los estudios de alta calidad de lamotrigina no mostraron resultados significativos. La memantina fue eficaz para síntomas negativos, pero se requieren estudios adicionales para validar estos resultados (Siskind et al., 2018).

XIII. Tratamientos no farmacológicos / Terapia electroconvulsiva

Se cumplen 85 años de utilización de la Terapia Electro Convulsiva (TEC) (Sinclair et al., 2019), técnica que surgió, precisamente, focalizada en el tratamiento de la esquizofrenia y que consiste en la inducción de crisis convulsivas a partir de un estímulo eléctrico que se administra a través de electrodos, generalmente bilaterales, colocados en el cuero cabelludo. A este tipo de TEC, se la llama inmodificada. La TEC original fue modificada por el uso de miorrelajantes y de anestesia general, siendo ésta técnica la de más utilizada a nivel mundial. No obstante, existen situaciones donde todavía se utiliza la TEC inmodificada (vinculado a la dificultad en acceder a miorrelajantes y anestésicos) y sigue siendo indicada con el agregado que, en tales lugares y tal vez por la mayor efectividad del procedimiento o por el costo menor de los antipsicóticos, su uso resulta más frecuente que en países con mayor nivel de industrialización.

En la última década se observa un interés mayor en la utilización de TEC para el tratamiento de la esquizofrenia en los EE.UU. y en algunos países europeos, el cual había disminuido considerablemente a partir de la llegada de los antipsicóticos, dando lugar a que la depresión sea la principal indicación de TEC en la actualidad (Sanghani et al., 2018). En el tratamiento de la esquizofrenia se ha limitado la indicación de TEC a situaciones específicas tales como:

- ERT.
- Episodio de descompensación aguda con alta suicidabilidad (Chan et al., 2019).
- Esquizofrenia catatónica (Chan et al., 2019).

La ERT (existen diferentes acepciones que buscan definirla, utilizando en la mayoría de los estudios el criterio de falta de respuesta a por lo menos dos esquemas con fármacos antipsicóticos) (Nucifora et al., 2019), por la complejidad que implica desde el aspecto clínico-pronóstico y la severidad (persistencia de la neurotoxicidad), resulta una condición cuyo estudio e interés en investigarla se incrementa progresivamente y es aquí donde la TEC permanece como una indicación que conserva su vigencia (Fink & Sackeim, 1996).

En relación a la indicación de TEC en la ERT, la evidencia muestra que tanto sola como asociada a fármacos antipsicóticos (Kaster et al., 2017), se observa que hay mayor respuesta a la TEC que a los antipsicóticos por separado (Sackeim, 2003; Zheng et al., 2016). La combinación de TEC más antipsicóticos resulta avalada por la evidencia, inclinándose más a la combinación con clozapina. En tal sentido, un meta análisis realizado por Lally y cols. (2016), encuentra que el 66% de los pacientes evaluados en cinco estudios respondieron a clozapina asociada a TEC, reportándose recaída sintomatológica en el 32% de los pacientes después de finalizada la TEC y efectos adversos, como trastornos en la memoria, en el 14% de los pacientes. De los cinco estudios evaluados, solo el de Petrides y cols. (2015) fue realizado a doble ciego, siendo el mismo de tipo prospectivo y randomizado, de ocho semanas de duración. Esta última línea de investigación incluyó 39 pacientes resistentes al tratamiento con clozapina, que se dividieron en dos grupos: pacientes tratados con clozapina únicamente y pacientes tratados con clozapina más TEC bilateral (promedio 16 sesiones). En el primer grupo no se observó respuesta, mientras que en el segundo grupo la respuesta (reducción de más del 40% de los síntomas, medidos con BPRS y CGI-S) fue del 50%. (dato coincidente con la literatura previa). La mejoría fue evidente en los sín-

tomas positivos, pero no en la sintomatología negativa; tampoco se encontraron diferencias en lo relativo a efectos adversos de tipo cognitivo, lo cual se encuentra a contramano de lo que muestran otras investigaciones, requiriéndose, por lo tanto, nuevos estudios (Chan et al., 2019) que profundicen en aspectos como la calidad de vida y la función cognitiva antes de determinar con certeza una u otra posibilidad. Los efectos adversos detectados no son, en general, de importancia ni sostenidos en el tiempo, caracterizándose por cefaleas, náuseas y leve excitación post TEC (Kim et al., 2018).

En cuanto a los factores predictores de respuesta al tratamiento, podemos decir que la escasa respuesta al tratamiento con TEC más antipsicóticos, tiende a asociarse con mayor duración del episodio, ausencia de síntomas afectivos y más severidad de los síntomas negativos. Asimismo, como predictores de buena respuesta al mencionado tratamiento, encontramos: edad temprana, menor duración de la enfermedad o del episodio, más ingresos y poca historia familiar de esquizofrenia. En relación al sexo, los estudios informan que el sexo juega un rol crítico en determinar las características de la enfermedad y por ende, la predicción de la respuesta al tratamiento (Chanpattana et al., 1999).

El tiempo que demora en observarse mejoría signo sintomatológica con la aplicación de TEC variará en función de los estudios que se evalúen y probablemente, la población objeto de estudio (diferente composición racial) (Wang et al., 2015). En tal sentido, mientras el trabajo de Yi Wen Chan (Chan et al., 2019) objetiva que el 80% de los pacientes responden en las primeras seis sesiones (sugiriendo que un paciente que no evidencia evolución favorable después de la sexta sesión, existen menos posibilidades que lo haga posteriormente), Petrides y cols. (2015) postulan que tal respuesta alcanza su máximo entre las sesiones 12 y 16.

Respecto a la técnica utilizada y la respuesta de la TEC en la ERT, la mayor parte de los estudios que hacen hincapié en tal aspecto, postulan que no existirían diferencia entre la técnica donde los electrodos se ubican bi frontalmente y aquella donde lo hacen bi temporalmente (Chan et al., 2019).

El riesgo de recaída tras un tratamiento exitoso con TEC es una condición posible, particularmente en pacientes con historia de resistencia a tratamientos previos. Las investigaciones postulan que un descenso gradual en las aplicaciones de TEC o su continuidad en el tiempo deben ser las estrategias terapéuticas utilizadas en este tipo de pacientes (Braga et al., 2019). En igual forma, la combinación de TEC con antipsicóticos disminuye más la factibilidad de recaída que la

aplicación de TEC o la administración de antipsicóticos por separado (Chanpattana et al., 1999).

Por lo expuesto, y en función de la contundencia de la evidencia existente, este consenso recomienda la utilización de Terapia Convulsiva en ERT.

En relación a las intervenciones focalizadas en estimulación del SNC, numerosos estudios han sido direccionados en torno al tratamiento de la esquizofrenia resistente (Rajji et al., 2013) sin resultados concluyentes. La intervención de este tipo más estudiada ha sido la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT), la cual se caracteriza por ser no invasiva e impactar en la funcionalidad del cerebro a través de inducir modificaciones de la corriente eléctrica, y por ende en la neurotransmisión específica, a partir de cambios rápidos en el campo magnético. En el tratamiento de la esquizofrenia su indicación ha sido propuesta teniendo en cuenta la refractariedad que puede ser observable a los tratamientos antipsicóticos habituales, como así también considerando los efectos adversos de los mismos. Existen líneas de investigación que apoyan la indicación de EMT principalmente en pacientes con esquizofrenia donde predominan los síntomas negativos (Zhuo et al., 2019), resaltando de todas formas la necesidad de ser avalado lo dicho por otros estudios que trabajen con muestras de mayor tamaño. En sintomatología productiva de corte alucinatoria, si bien existen estudios que muestran leve respuesta, carecen de solidez, consistencia y estandarización que los legitimen como evidencia segura (Dougall et al., 2015).

La EMT, tiene a su favor que no es invasiva y presenta un buen perfil de tolerancia. También cuenta con evidencia parcial de ser efectiva en la sintomatología negativa de la esquizofrenia (Valiengo et al., 2020), pero al igual que el resto de las técnicas (incluida la Estimulación Magneto Convulsiva) requiere de mayor aval de evidencia.

XIV. Esquizofrenia ultrarresistente (esquizofrenia resistente a clozapina)

La clozapina es el fármaco de elección ante el diagnóstico de ERT. Aproximadamente el 30% de los pacientes diagnosticados con ERT, tratados adecuadamente con clozapina, no responden al tratamiento. Estos pacientes son conocidos como “resistentes a la clozapina” (Barretto et al., 2009), “super-resistentes” (Henna Neto & Elkis, 2007) o “ultrarresistentes” (Mouaffak et al., 2006). Esta escasa o parcial respuesta a la clozapina parece estar condicionada por los siguientes factores:

- **Factores farmacogenéticos:** variaciones genéticas de los enzimas CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6 pueden desempeñar un importante papel en la eficacia de la clozapina.
- **Factores farmacodinámicos:** la respuesta inadecuada puede estar relacionada con polimorfismos de los genes que regulan en los receptores D1, D3, 5HT2a, 5HT2c, 5HT6 (Mancama et al., 2002).
- **Factores neuroestructurales:** existen discrepancias al considerar anomalías estructurales como causa de alteraciones en la eficacia de la clozapina (Arango et al., 2003).
- **Factores metabólicos:** disminución del metabolismo cortical en áreas frontales, que podría estar asociado a una peor respuesta a clozapina (Potkin et al., 2003).

Desde hace años la esquizofrenia resistente a la clozapina o ultrarresistente ha sido objeto de múltiples estudios, la mayoría consistentes en pequeñas muestras en las que se observa la evolución de los pacientes tras diferentes estrategias de potenciación de la clozapina mediante la asociación de antipsicóticos, eutimizantes o antidepresivos entre otros, siendo estos pacientes los que podrían consumir más del 97% de los costes de la esquizofrenia (Davies & Drummond, 1994).

La esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento ha sido escasamente definida en la bibliografía consultada. Se han intentado realizar propuestas de definiciones entre las que destaca la propuesta realizada por Mouaffak (Mouaffak et al., 2006) que considera cuatro criterios:

- A. Condición de refractariedad a la clozapina definida como al menos 8 semanas de tratamiento con clozapina con concentraciones plasmáticas mayores a 350 µg/L con mejoría menor al 20% del total de la BPRS.
- B. Persistencia de síntomas psicóticos positivos caracterizados por puntuar mayor o igual a 4 (moderado) en al menos 2 de los 4 ítems positivos de la escala BPRS.
- C. Presencia de enfermedad moderadamente severa con una puntuación total BPRS mayor o igual a 45 y una puntuación mayor o igual a 4 (moderada) en la escala CGI-S.
- D. Persistencia de enfermedad sin periodos de mayor estabilidad o mejoría en el funcionamiento social u ocupacional puntuando en la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) (Bodlund et al., 1994) menor o igual a 40.

Esta aproximación al concepto de esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento aparece por la necesidad por parte de los investigadores de aunar criterios para

evitar heterogeneidades metodológicas. Del mismo modo, algunos autores han centrado sus esfuerzos en describir predictores de resistencia al tratamiento tales como: síntomas severos, presencia de graves efectos secundarios como sintomatología extrapiramidal, temprana edad de inicio del trastorno, subtipo de esquizofrenia paranoide (Umbricht et al., 2002), sexo masculino y mayor número de hospitalizaciones (Murray & Van Os, 1998). Sin embargo, no se han hallado predictores específicos de super o ultra-resistencia (Henna Neto & Elkis, 2007).

Han existido intentos por tratar de diferenciar pacientes diagnosticados con esquizofrenia resistente al tratamiento y pacientes diagnosticados con esquizofrenia super resistente al tratamiento mediante el seguimiento durante 6 meses de tres grupos de pacientes con esquizofrenia resistente y ultra-resistente al tratamiento: (sin resistencia al tratamiento, resistentes y super-resistentes) (Henna Neto & Elkis, 2007). Inicialmente no existen ni diferencias demográficas entre ambos grupos ni en el número de hospitalizaciones, aunque los síntomas presentados por el grupo de super-resistentes son más severos además de puntuar más bajo en escalas de calidad de vida. El tratamiento de la esquizofrenia súper resistente se basa en la potenciación de la clozapina mediante otros psicofármacos, siendo generalmente un segundo antipsicótico una estrategia altamente frecuente en la práctica clínica (Taylor & Smith, 2009). Los resultados obtenidos por estos autores al realizar un meta-análisis donde se recogen los datos de potenciación de la clozapina con diversos psicofármacos durante un periodo comprendido entre las 6 a las 16 semanas de estudio, concluyen que los beneficios terapéuticos de la potenciación comparada con placebo son escasos, lo que conlleva importantes repercusiones en la práctica clínica, donde estas estrategias son frecuentes. Finalmente, cuando los intentos de potenciación de clozapina con otros antipsicóticos fallan, se ha propuesto el cambio de la clozapina a otro antipsicótico aunque esta estrategia ha demostrado un débil nivel de evidencia (Miller et al., 2004) y la olanzapina es el antipsicótico que se inicia con más frecuencia (Lindenmayer et al., 2002). La TEC (Tang & Ungvari, 2003), la EMT (Rosa et al., 2007) y la terapia cognitivo conductual (Valmaggia et al., 2005) son otros tratamientos no farmacológicos indicados en el tratamiento de la ERT.

Prevalencia, clínica y aspectos psicopatológicos

Existen pocos datos en el momento actual centrados en los aspectos clínicos y psicopatológicos de la ERT y la esquizofrenia ultra resistente al tratamiento. Un meta análisis (Hegarty et al., 1994) de la literatura actual sobre el tratamiento de la esquizofrenia observa que, tras la introducción del tratamiento antipsicótico, sólo el 48% de los pacientes que padecen esquizofrenia tiene una evolución favorable; y en un primer episodio, aproximadamente un 20% de los pacientes no responden de forma adecuada tras un año de tratamiento (Lieberman et al., 1993). Generalmente se acepta que entre el 20-30% de los pacientes que padecen esquizofrenia no responden al tratamiento antipsicótico convencional, aunque en revisiones recientes esta cifra eleva hasta el 60% (Meltzer & Kostakoglu, 2001). La edad de inicio de la esquizofrenia difiere entre el varón, de 15 a 25 años de la mujer, de 25 a 35 años, observándose una influencia del sexo en la evolución de la enfermedad, más favorable y con menor deterioro en el caso de la mujer, a pesar de presentar la misma prevalencia. Estudios demográficos indican una diferencia de aproximadamente dos años respecto al inicio del trastorno en varones al comparar pacientes que padecen esquizofrenia no resistente al tratamiento con pacientes que padecen ERT (Meltzer et al., 1997), cuya media de edad en el inicio de la enfermedad ronda los 17 años (comparado con una media de 20 años en varones con esquizofrenia no resistente al tratamiento) (Henna Neto & Elkis, 2007). Otros autores, en estudios retrospectivos centrándose en la edad de inicio del trastorno, observan datos similares en pacientes no resistentes al tratamiento. En este caso la edad de inicio de la enfermedad se encuentra entre los 21 y los 23 años y en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento y tratados con clozapina una media de 18 años (Castro & Elkis, 2007). En relación con el número de episodios de la enfermedad, tiempo de enfermedad no tratada, historia de abusos de tóxicos o complicaciones obstétricas, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (Lindenmayer et al., 2002), así como en la presencia de antecedentes familiares en pacientes refractarios al tratamiento (Meltzer et al., 1997). En conclusión, podemos indicar como factores demográficos típicos de la ERT el sexo masculino, edad de inicio del trastorno temprana y, por lo tanto, mayor duración del trastorno, incremento en número de descompen-

saciones (Huber et al. 2008), pobre estado premórbido, importante tiempo de psicosis no tratada, historia familiar de esquizofrenia y ausencia de factores precipitantes del trastorno.

En relación con la psicopatología, algunos autores han intentado diferenciar a nivel psicopatológico a los pacientes incluidos en el grupo de ERT mediante la aplicación de numerosas escalas. Se realizaron varios intentos tratando de homogeneizar grupos de pacientes diagnosticados con ERT y medir posteriormente síntomas psicopatológicos con la finalidad de delimitar posibles patrones psicopatológicos en ellos. De esta forma, en un trabajo se evaluaron a 157 pacientes incluidos en el grupo de esquizofrenia resistente al tratamiento aplicando la escala PANSS, concluyen que no existen diferencias significativas en relación con pacientes incluidos en el grupo de no resistentes al tratamiento (Lindenmayer et al., 2002). Utilizando la escala BPRS el grupo de McMahon et al. (2002), realizan el primer estudio que intenta recoger la psicopatología de una muestra grande de pacientes resistentes al tratamiento que no responden a tratamiento convencional. Identifican un modelo sindrómico que incluye síntomas de distorsión de la realidad, desorganización y síntomas negativos, ya identificados por otros autores (Arndt et al., 1991) e incluyen el factor ansiedad/depresión. Este modelo se muestra invariable en estos pacientes tras seis meses de tratamiento correcto, mediante la administración de clozapina, lo que sugiere que la evaluación de los síntomas utilizando BPRS se mantiene estable incluso tras la administración del tratamiento indicado para estos pacientes. Posteriormente, otro grupo de investigadores, utilizando esta misma escala en una muestra de 96 pacientes diagnosticados de ERT, presentaron un modelo en el que, al igual que en modelos previos, se incluyen síntomas negativos/desorganización, depresión y síntomas positivos pero, este nuevo estudio, incluyeron hostilidad/tensión (Alves et al., 2003). Otros autores discuten si la disfunción cognitiva o la probabilidad de suicidio deberían también estar incluidos en las características clínicas de la ERT (Buckley & Shendarkar, 2005).

En conclusión, podríamos afirmar que la evidencia es pobre debido a varios factores, entre ellos los múltiples dominios sintomáticos y esto podría determinar resistencia a los psicofármacos desde el inicio de la enfermedad. En el futuro, una estrategia que complementa el mapeo cognitivo, los neurocircuitos y la genética de los trastornos mentales podría producir una nueva clasificación de enfermedades, proporcionando un mejor marco para los estudios clínicos y posiblemente mejores objetivos de tratamiento. Se podría ar-

gumentar que una nueva y más precisa definición de esquizofrenia ultrarresistente podría conducir a una estrategia de tratamiento mejor y más temprano y de esta forma disminuir la carga económica y de calidad de vida que conlleva esta enfermedad.

Las diferentes revisiones sistemáticas y meta análisis, muestran resultados dispares en los pacientes con esquizofrenia ultrarresistente o resistente a clozapina. Existe aún falta de consenso en la definición de este grupo y por lo tanto en la interpretación de los datos publicados, resulta imperiosa la necesidad de aunar esfuerzos y consensuar para continuar trabajando, dada la alta prevalencia y la escasa respuesta que ofrecemos a este importante grupo de pacientes, los cuales evolucionaran indefectiblemente a la cronicidad.

Conclusiones

Este es el primer consenso de expertos sobre ERT en Argentina. En el presente documento, se resume el resultado de una revisión de la bibliografía más relevante, y del debate posterior llevado a cabo por los miembros del grupo de expertos. De acuerdo con esta metodología, se arribó a un consenso por mayoría entre los miembros del panel. Las recomendaciones (Tabla 2) se basan en la evidencia disponible hasta el momento, y la experiencia de los autores en el tratamiento de pacientes con ERT. Las recomendaciones expuestas podrán ser de utilidad en los distintos ámbitos relacionados con el abordaje de las personas con esquizofrenia.

No obstante existen, todavía, limitaciones para llevar a cabo un consenso sobre la ERT. En primer lugar en lo relativo a la misma definición de ERT, ya que no están incluidos en ella ciertos especificadores clínicos (síntomas cognitivos y síntomas negativos) y no existen, hasta el momento, tratamientos efectivos para ellos. Una segunda limitación es la escasa evidencia científica sobre el tratamiento de los pacientes tratados con clozapina que presentan una respuesta parcial con persistencia de síntomas o falta de respuesta a la misma. En función de lo anterior, es necesario en un plazo de 3 años, revisar la nueva evidencia publicada y actualizar las recomendaciones, luego de un nuevo análisis y discusión.

Finalmente, este documento constituye un llamado de la atención sobre la problemática de la ERT tanto a nivel local como en el mundo. Es necesario, continuar con un trabajo interdisciplinario donde los distintos actores que intervienen, desde la atención primaria hasta los responsables de las políticas públicas, puedan colaborar con prácticas basadas en la evidencia, para mejorar la calidad de vida de las personas que sufren una ERT (*ver Tabla 2*).

Tabla 2. Recomendaciones del Consenso de Expertos

	Comentarios y recomendaciones
Definición de ERT	Falta de respuesta a dos antipsicóticos, uno de ellos de segunda generación (entre los de segunda generación risperidona, olanzapina, paliperidona, aripiprazol o brexipiprazol), durante 6 semanas, a dosis equivalentes iguales o mayores a 600 mg de clorpromazina o a dosis plena si es un antipsicótico de segunda generación. Esta definición no incluye tratamientos psicosociales.
Especificadores clínicos	Los especificadores clínicos son de gran importancia y deberían ser tenidos en cuenta en futuras definiciones de ERT (positivos, negativos y cognitivos).
Momento de aparición de la resistencia al tratamiento	El momento de aparición de la resistencia al tratamiento podría influir en la clínica, en la fisiopatología, en el pronóstico y severidad, y en las decisiones terapéuticas.
Predictores de riesgo	Aparición temprana de la enfermedad, sexo masculino, deterioro funcional global dentro de los primeros años, falta de respuesta temprana, duración de psicosis no tratada, recaída durante los primeros 6 meses, abuso de sustancias.
Pseudo-resistencia	Evaluar dosis inadecuada, duración inadecuada del tratamiento, comorbilidades psiquiátricas.
Adherencia al tratamiento	Para mejorar adherencia, se recomienda acompañantes terapéuticos, hospital de día o antipsicóticos de larga duración.
Comorbilidades	Las comorbilidades médicas psiquiátricas podrían interferir sobre la mejoría clínica de los pacientes con ERT (ej. consumo de sustancias).
Escalas de evaluación	Se recomienda el uso de escalas para evaluar síntomas, entre las escalas CGI, PANSS, BPRS, SANS para síntomas negativos y SAPS para síntomas positivos.
Estudios complementarios	Se recomienda solicitar neuroimágenes, EEG, laboratorio analítico de rutina, perfil tiroideo, dosaje toxicológico, dosaje de niveles plasmáticos de antipsicóticos.
Tratamiento de la ERT	La droga de elección para un paciente que fallo a dos antipsicóticos de diferente clase en tiempo y dosis adecuado es clozapina.
Persistencia de síntomas positivos	Aumentar los niveles plasmáticos de clozapina ≥ 350 ng/ml. Combinar clozapina con otro antipsicótico de segunda generación. Esperar una respuesta tardía de la clozapina.
Persistencia de síntomas negativos	Aumentar los niveles plasmáticos de clozapina ≥ 350 ng/ml. Combinar con un fármaco no-antipsicótico. Esperar una respuesta tardía de la clozapina.
Persistencia de síntomas positivos y negativos	Aumentar los niveles plasmáticos de clozapina ≥ 350 ng/ml. Combinar clozapina con otro antipsicótico de segunda generación. Combinar con un fármaco no-antipsicótico. Esperar una respuesta tardía de la clozapina. TCC.
Sin mejoría o experimenta un empeoramiento de la sintomatología con clozapina	Aumentar los niveles plasmáticos de clozapina ≥ 350 ng/ml. Combinar clozapina con otro antipsicótico de segunda generación. Combinar con un fármaco no-antipsicótico. Esperar una respuesta tardía de la clozapina. TCC.
Agresión persistente	Combinar clozapina con otro antipsicótico de segunda o primera generación. Aumentación con estabilizadores del ánimo. Aumentación con TEC.
Persistencia de ideación suicida	Aumentación con antidepresivos. Aumentación con estabilizadores del ánimo. Aumentación con TEC.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: los autores agradecen especialmente a la Dra. Valeria Gabiani, por su aporte como redactora científica.

Referencias bibliográficas

Achim, A. M., Maziade, M., Raymond, E., Olivier, D., Mérette, C., & Roy, M. A. (2011). How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophrenia bulletin*, 37(4), 811–821. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp148>

Agid, O., Arenovich, T., Sajeev, G., Zipursky, R. B., Kapur, S., Foussias, G., & Remington, G. (2011). An algorithm-based approach to first-episode schizophrenia: response rates over 3 prospective antipsychotic trials with a retrospective data analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(11), 1439–1444. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05785yel>

Agid, O., Kapur, S., Arenovich, T., & Zipursky, R. B. (2003). Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1228–1235. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1228>

Agid, O., Schulze, L., Arenovich, T., Sajeev, G., McDonald, K., Foussias, G., Fervaha, G., & Remington, G. (2013). Antipsychotic response in first-episode schizophrenia: efficacy of high doses and switching. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(9), 1017–1022. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.04.010>

Alphs, L., Nasrallah, H. A., Bossie, C. A., Fu, D. J., Gopal, S., Hough, D., & Turkoz, I. (2016). Factors associated with relapse in schizophrenia despite adherence to long-acting injectable antipsychotic therapy. *International clinical psychopharmacology*, 31(4), 202–209. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000125>

Altamura, A. C., Bassetti, R., Cattaneo, E., & Vismara, S. (2005). Some biological correlates of drug resistance in schizophrenia: a multidimensional approach. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 6 Suppl 2, 23–30. <https://doi.org/10.1080/15622970510030027>

Alves, T. M., Pereira, J. C., & Elkis, H. (2005). The psychopathological factors of refractory schizophrenia. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil) : 1999*, 27(2), 108–112. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462005000200007>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5ta. ed). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>

Anderson, V. M., Goldstein, M. E., Kydd, R. R., & Russell, B. R. (2015a). Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(7), pvv016. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pvv016>

Anderson, V. M., McIlwain, M. E., Kydd, R. R., & Russell, B. R. (2015b). Does cognitive impairment differ from that in treatment-resistant and ultra-treatment-resistant schizophrenia? *Psychiatry research*, 230(3), 811–818. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.10.036>

Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*; 39(7):784-788. [doi:10.1001/archpsyc.1982.04290070020005](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290070020005)

Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Jr, Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American journal of psychiatry*, 162(3), 441–449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>

Arango, C., Breier, A., McMahon, R., Carpenter, W. T., Jr, & Buchanan, R. W. (2003). The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes. *The American journal of psychiatry*, 160(8), 1421–1427. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1421>

Arndt, S., Alliger, R. J., & Andreasen, N. C. (1991). The distinction of positive and negative symptoms. The failure of a two-dimensional model. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 158, 317–322. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.3.317>

Barbas, H., Garcia-Cabezas, M. Á., & Zikopoulos, B. (2013). Frontal-thalamic circuits associated with language. *Brain and language*, 126(1), 49–61. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.10.001>

Barnes, T. R., Drake, R., Paton, C., Cooper, S. J., Deakin, B., Ferrier, I. N., Gregory, C. J., Haddad, P. M., Howes, O. D., Jones, I., Joyce, E. M., Lewis, S., Lingford-Hughes, A., MacCabe, J. H., Owens, D. C., Patel, M. X., Sinclair, J. M., Stone, J. M., Talbot, P. S., Upthegrove, R., ... Yung, A. R. (2020). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 34(1), 3–78. <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>

Barretto, E. M., Kayo, M., Avrichir, B. S., Sa, A. R., Camargo, M. d., Napolitano, I. C., Nery, F. G., Pinto, J. A., Jr, Bannwart, S., Scemes, S., Di Sarno, E., & Elkis, H. (2009). A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*, 197(11), 865–868. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e-3181be7422>

Bilic, P., Jukic, V., Vilibic, M., Savic, A., & Bozina, N. (2014). Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms. *Gene*, 543(1), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.03.050>

Bleuler, E. (1911). *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Deuticke.

Bodlund, O., Kullgren, G., Ekselius, L., Lindström, E., & von Knorring, L. (1994). Axis V--Global Assessment of Functioning Scale. Evaluation of a self-report version. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 90(5), 342–347. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01604.x>

Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2015). Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 3111–3125. <https://doi.org/10.2147/NDT.S76700>

Bourque, J., Lakis, N., Champagne, J., Stip, E., Lalonde, P., Lipp, O., & Mendrek, A. (2013). Clozapine and visuospatial processing in treatment-resistant schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18(6), 615–630. <https://doi.org/10.1080/13546805.2012.760917>

Braga, R. J., John, M., Schooler, N. R., Bailine, S. H., Malur, C., Mendelowitz, A., & Petrides, G. (2019). Continuation Electroconvulsive Therapy for Patients With Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Pilot Study. *The journal of ECT*, 35(3), 156–160. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000588>

Braga, R. J., Mendlowicz, M. V., Marrocos, R. P., & Figueira, I. L. (2005). Anxiety disorders in outpatients with schizophrenia: prevalence and impact on the subjective quality of life. *Journal of psychiatric research*, 39(4), 409–414. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.09.003>

Braw, Y., Benozio, A., & Levkovitz, Y. (2012). Executive functioning during full and partial remission (positive and negative symptomatic remission) of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2012;142(1–3), 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.011>

Breier, A., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Davis, O. R., Irish, D., Summerfelt, A., & Carpenter, W. T., Jr (1994). Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 151(1), 20–26. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.1.20>

Buchanan, R. W., Holstein, C., & Breier, A. (1994). The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry*, 36(11), 717–725. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)90082-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)90082-5)

Buchanan, R. W., Keefe, R. S., Umbricht, D., Green, M. F., Laughren, T., & Marder, S. R. (2011). The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later?. *Schizophrenia bulletin*, 37(6), 1209–1217. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq038>

- Buchanan, R. W., Kreyenbuhl, J., Kelly, D. L., Noel, J. M., Boggs, D. L., Fischer, B. A., Himelhoch, S., Fang, B., Peterson, E., Aquino, P. R., Keller, W., & Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia bulletin*, 36(1), 71–93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp116>
- Buckley, P. F., & Gaughran, F. (Eds.). (2014). Treatment-refractory schizophrenia: A clinical conundrum. Springer-Verlag Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45257-4>
- Buckley, P. F., & Shendarkar, N. (2005). Treatment-refractory schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 18(2), 165–173. <https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00010>
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(2), 383–402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn135>
- Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, 4(7), 28–37.
- Carpenter, W. T. Jr., & Kirkpatrick, B. (1988). The heterogeneity of the long-term course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14(4):645-652. [doi:10.1093/schbul/14.4.645](https://doi.org/10.1093/schbul/14.4.645)
- Castle, D. J., & Buckley, P. (2015). *Schizophrenia*. 2nd ed. Oxford University Press.
- Castro, A. P., & Elkis, H. (2007). Rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged on haloperidol, risperidone or clozapine. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 29(3), 207–212. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000300004>
- Chan, C., Abidin, E., Seow, E., Subramaniam, M., Liu, J., Peh, C. X., & Tor, P. C. (2019). Clinical effectiveness and speed of response of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(7), 416–422. <https://doi.org/10.1111/pcn.12855>
- Chanpattana, W., Chakrabhand, M. L., Sackeim, H. A., Kitaroonchai, W., Kongsakon, R., Techakasem, P., Buppanharun, W., Tuntirungsee, Y., & Kirdcharoen, N. (1999). Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *The journal of ECT*, 15(3), 178–192.
- Chong, H. Y., Teoh, S. L., Wu, D. B., Kotirum, S., Chiou, C. F., & Chaiyaku-napruk, N. (2016). Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 357–373. <https://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
- Chouinard, G., Samaha, A. N., Chouinard, V. A., Peretti, C. S., Kanahara, N., Takase, M., & Iyo, M. (2017). Antipsychotic-Induced Dopamine Super-sensitivity Psychosis: Pharmacology, Criteria, and Therapy. *Psychotherapy and psychosomatics*, 86(4), 189–219. <https://doi.org/10.1159/000477313>
- Corrales, A., Cetkovich-Bakmas, M., Corral, R., García Bonetto, G., Herbst, L., Lupo, C., Morra, C., Mosca, D., Strejilevich, S., Vilapriño, J. J., Vilapriño, M., Vázquez, G. (2020). Consenso Argentino sobre el diagnóstico y tratamiento del Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (DRT). *Vertex Rev Arg de Psiquiatr, Volumen XXXI, Suplemento especial segundo semestre 2020*.
- Correll, C. U., Frederickson, A. M., Kane, J. M., & Manu, P. (2007). Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome?. *Schizophrenia research*, 89(1-3), 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.017>
- Correll, C. U., Robinson, D. G., Schooler, N. R., Brunette, M. F., Mueser, K. T., Rosenheck, R. A., Marcy, P., Addington, J., Estroff, S. E., Robinson, J., Penn, D. L., Azrin, S., Goldstein, A., Severe, J., Heinssen, R., & Kane, J. M. (2014). Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA psychiatry*, 71(12), 1350–1363. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1314>
- Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J. M., & Leucht, S. (2009). Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia bulletin*, 35(2), 443–457. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn018>
- Craig, T. K., Garety, P., Power, P., Rahaman, N., Colbert, S., Fornells-Ambrojo, M., & Dunn, G. (2004). The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ*, 329(7474), 1067. <https://doi.org/10.1136/bmj.38246.594873.7C>
- Crow, T. J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry*; 137:383-386.
- Dal Santo, F., Jarratt-Barnham, I., González-Blanco, L., García-Portilla, M. P., Bobes, J., & Fernández-Egea, E. (2020). Longitudinal effects of clozapine concentration and clozapine to N-desmethylclozapine ratio on cognition: A mediation model. *European Neuropsychopharmacology*, 33, 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.01.016>
- Davies, L. M., & Drummond, M. F. (1994). Economics and schizophrenia: the real cost. *BJP. Supplement*, (25), 18–21.
- De Bartolomeis, A., Balletta, R., Giordano, S., Buonaguro, E. F., Latte, G., & Iasevoli, F. (2013). Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: Correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Research*, 210(2), 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.06.042>
- De Lucena, D., Fernandes, B. S., Berk, M., Dodd, S., Medeiros, D. W., Pedrini, M., Kunz, M., Gomes, F. A., Giglio, L. F., Lobato, M. I., Belmonte-de-Abreu, P. S., & Gama, C. S. (2009). Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(10), 1416–1423. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04935gry>
- Demjaha, A., Murray, R. M., McGuire, P. K., Kapur, S., & Howes, O. D. (2012). Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 169(11), 1203–1210. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>
- Dixon, L., Green-Paden, L., Delahanty, J., Lucksted, A., Postrado, L., & Hall, J. (2001). Variables associated with disparities in treatment of patients with schizophrenia and comorbid mood and anxiety disorders. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 52(9), 1216–1222. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.9.1216>
- Dougall, N., Maayan, N., Soares-Weiser, K., McDermott, L. M., & McIntosh, A. (2015). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (8), CD006081. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006081.pub2>
- Egerton, A., Demjaha, A., McGuire, P., Mehta, M. A., & Howes, O. D. (2010). The test-retest reliability of 18F-DOPA PET in assessing striatal and extrastriatal presynaptic dopaminergic function. *Neuro Image*, 50(2), 524–531. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.058>
- Egerton, A., Murphy, A., Donocik, J., Anton, A., Barker, G. J., Collier, T., Deakin, B., Drake, R., Eliasson, E., Emsley, R., Gregory, C. J., Griffiths, K., Kapur, S., Kassoumeri, L., Knight, L., Lambe, E., Lawrie, S. M., Lees, J., Lewis, S., Lythgoe, D. J., ... Howes, O. D. (2021). Dopamine and Glutamate in Antipsychotic-Responsive Compared With Antipsychotic-Nonresponsive Psychosis: A Multicenter Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Spectroscopy Study (STRATA). *Schizophrenia bulletin*, 47(2), 505–516. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa128>
- Elkis, H., & Buckley, P. F. (2016). Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Psychiatric clinics of North America*, 39(2), 239–265. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006>
- Essali, A., Al-Haj Haasan, N., Li, C., & Rathbone, J. (2009). Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2009(1), CD000059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000059.pub2>
- Farooq, S., Agid, O., Foussias, G., & Remington, G. (2013). Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification. *Schizophrenia bulletin*; 39(6), 1169–1172. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt137>
- Fink, M., & Sackeim, H. A. (1996). Convulsive therapy in schizophrenia? *Schizophrenia bulletin*, 22(1), 27–39. <https://doi.org/10.1093/schbul/22.1.27>

- Fonseka, T. M., Richter, M. A., & Müller, D. J. (2014). Second generation antipsychotic-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: a review of the experimental literature. *Current psychiatry reports*, 16(11), 510. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0510-8>
- Freudenreich, O., Henderson, D. C., Macklin, E. A., Evins, A. E., Fan, X., Cather, C., Walsh, J. P., & Goff, D. (2009). CModafinil for Clozapine-Treated Schizophrenia Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(12), 1674–1680. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04683.Modafinil>
- Frydecka, D., Beszlej, J. A., Gościmski, P., Kiejna, A., & Misiak, B. (2015). Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 235, 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.028>
- Fujii, D. E., Ahmed, I., Jokumsen, M., & Compton, J. M. (1997). The effects of clozapine on cognitive functioning in treatment-resistant schizophrenic patients. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 9(2), 240–245. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.2.240>
- Ganella, E. P., Bartholomeusz, C. F., Seguin, C., Whittle, S., Bousman, C., Phassoulidis, C., Everall, I., Pantelis, C., & Zalesky, A. (2017). Functional brain networks in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia research*, 184, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.12.008>
- Garay, C. J. (2018). *Metacognición y psicoterapia. El enfoque metacognitivo en el abordaje de los trastornos emocionales*. En: Garay, C. J., Korman, G. P. (Eds.). *Innovaciones en los modelos cognitivo-conductuales* (pp. 45-72). Akadia.
- Garay, C. J., & Sabatés, J. (2018). Panorama actual de los modelos cognitivo-conductuales para pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: Tolosa, D. (Ed.). *Recursos psicoeducativos y cognitivo-conductuales para esquizofrenia*. Akadia, p. 241-252.
- Garay, C. J., Korman, G. K. (2018). Introducción. En: Garay, C. J., Korman, G. P. (Eds.). *Innovaciones en los modelos cognitivo-conductuales* (pp 13-20). Akadia.
- Garay, C. J., Korman, G. P., & Keegan, E. (2016). *Terapia cognitivo-conductual contemporánea*. En: Garay, C. J. (Ed.). *Terapia cognitivo-conductual y Psicofarmacología*. Una guía para combinar tratamientos en salud mental. (pp. 1-16). Akadia,
- Gargoloff, P. (2005). Farmacoeconomía, Costos en Salud Mental. En: N. Marchand, & A Monchablón. *Tratado de Psiquiatría* (pp. 1657-1676). Editorial Grupo Guía. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/430060407/Farmacoeconomia-Costos-en-Salud-Mental>
- Gargoloff, P., García-Bonetto, G., Galeno, R., Ortiz, E., Godino, A., Gris, E., & Adrianzén C. (2009). Resultados clínicos de 3 años del estudio Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) en Argentina. *Arch Neurocienc*, 14(3), 167-175. <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2009/ane093e.pdf>
- Gilbert, E., Mérette, C., Jomphe, V., Émond, C., Rouleau, N., Bouchard, R. H., Roy, M. A., Paccalet, T., & Maziade, M. (2014). Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(4), 333–343. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0463-7>
- Gillespie, A. L., Samanaite, R., Mill, J., Egerton, A., MacCabe, J. H. (2017). Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review. *BMC Psychiatry*; 17(1):12. [doi:10.1186/s12888-016-1177-y](https://doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y)
- Gleeson, J. F., Alvarez-Jimenez, M., Cotton, S. M., Parker, A. G., & Hetrick, S. (2010). A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis. *Schizophrenia research*, 119(1-3), 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1073>
- Goff, D. C., Hill, M., & Freudenreich, O. (2010). Strategies for improving treatment adherence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 71 Suppl 2, 20–26. <https://doi.org/10.4088/JCP.9096su1cc.04>
- Goldberg, T. E., Greenberg, R. D., Griffin, S. J., Gold, J. M., Kleinman, J. E., Pickar, D., Schulz, S. C., & Weinberger, D. R. (1993). The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 162; 43–48. <https://doi.org/10.1192/bjp.162.1.43>
- Grace, J., Bellus, S. B., Raulin, M. L., Herz, M. I., Priest, B. L., Brenner, V., Donnelly, K., Smith, P., & Gunn, S. (1996). Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. *Psychiatric Services*, 47(1), 41–45. <https://doi.org/10.1176/ps.47.1.41>
- Gray, B. E., McMahon, R. P., Green, M. F., Seidman, L. J., Meshulam-Gately, R. I., Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Keefe, R. S., & Gold, J. M. (2014). Detecting reliable cognitive change in individual patients with the MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophrenia research*, 159(1), 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.032>
- Green M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *The American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321–330. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Green, M. F. (2016). Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 77, 8–11. <https://doi.org/10.4088/JCP.14074su1c.02>
- Haro, J. M., Altamura, C., Corral, R., Elkis, H., Evans, J., Krebs, M. O., Zink, M., Malla, A., Méndez, J. I., Bernasconi, C., Lalonde, J., & Nordstroem, A. L. (2018). Understanding the course of persistent symptoms in schizophrenia: Longitudinal findings from the pattern study. *Psychiatry research*, 267, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.005>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., Thibaut, F., Möller, H. J., & World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part I: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(5), 318–378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Hecker, E. (1871). Die hebephrenie. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 52(3), 394-429.
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., Waterman, C., & Oepen, G. (1994). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *The American journal of psychiatry*, 151(10), 1409–1416. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.10.1409>
- Henna Neto, J., & Elkis, H. (2007). Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. *Revista brasileira de psiquiatria*, 29(3), 228–232. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462007000300007>
- Holleran, L., Ahmed, M., Anderson-Schmidt, H., McFarland, J., Emshell, L., Leemans, A., Scanlon, C., Dockery, P., McCarthy, P., Barker, G. J., McDonald, C., & Cannon, D. M. (2014). Altered interhemispheric and temporal lobe white matter microstructural organization in severe chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(4), 944–954. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.294>
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4 Suppl), 81–90. <https://doi.org/10.1177/1359786810385490>
- Howes, O. D., & Kapur, S. (2014). A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 205(1), 1–3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of general psychiatry*, 69(8), 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>

- Howes, O. D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N. J., Birnbaum, M. L., Bloomfield, M. A., Bressan, R. A., Buchanan, R. W., Carpenter, W. T., Castle, D. J., Citrome, L., Daskalakis, Z. J., Davidson, M., Drake, R. J., Dursun, S., Ebdrup, B. H., Elkis, H., Falkai, P., Fleischacker, W. W., ... Correll, C. U. (2017). Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American journal of psychiatry*, 174(3), 216–229. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
- Howes, O. D., Vergunst, F., Gee, S., McGuire, P., Kapur, S., & Taylor, D. (2012). Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 201(6), 481–485. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105833>
- Huber, C. G., Naber, D., & Lambert, M. (2008). Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 9(12), 2027–2038. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.12.2027>
- Iasevoli, F., Giordano, S., Balletta, R., Latte, G., Formato, M. V., Prinzivalli, E., De Berardis, D., Tomasetti, C., & de Bartolomeis, A. (2016). Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 65, 34–48. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2015.08.010>
- Iqbal, E., Govind, R., Romero, A., Dzahini, O., Broadbent, M., Stewart, R., Smith, T., Kim, C. H., Werbeloff, N., MacCabe, J. H., Dobson, R., & Ibrahim, Z. M. (2020). The side effect profile of Clozapine in real world data of three large mental health hospitals. *PloS one*, 15(12), e0243437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243437>
- Ismail, Z., Wessels, A. M., Uchida, H., Ng, W., Mamo, D. C., Rajji, T. K., Pollock, B. G., Mulsant, B. H., & Bies, R. R. (2012). Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20(1), 53–60. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3182118318>
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 39(6), 1296–1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- Jablensky, A. (2006). *Subtyping schizophrenia: implications for genetic research*. *Mol Psychiatry*; 11(9):815–836. [doi:10.1038/sj.mp.4001857](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001857)
- Jauhar, S., Veronese, M., Nour, M. M., Rogdaki, M., Hathway, P., Turkheimer, F. E., Stone, J., Egerton, A., McGuire, P., Kapur, S., & Howes, O. D. (2019). Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. *Molecular psychiatry*, 24(10), 1502–1512. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0042-4>
- Jones, P. B., Barnes, T. R., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K. P., Murray, R. M., Markwick, A., & Lewis, S. W. (2006). Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of general psychiatry*, 63(10), 1079–1087. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1079>
- Joobar, R., Rouleau, G. A., Lal, S., Bloom, D., Lalonde, P., Labelle, A., & Benkelfat, C. (2005). Increased prevalence of schizophrenia spectrum disorders in relatives of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patients. *Schizophrenia research*, 77(1), 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.01.008>
- Joobar, R., Rouleau, G. A., Lal, S., Dixon, M., O'Driscoll, G., Palmour, R., Annable, L., Bloom, D., Lalonde, P., Labelle, A., & Benkelfat, C. (2002). Neuropsychological impairments in neuroleptic-responder vs. non-responder schizophrenic patients and healthy volunteers. *Schizophrenia Research*, 53(3), 229–238. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00279-1](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00279-1)
- Kahlbaum, K. (2012). La Catatonia o locura de tensión. “Die Katatonie oder das Spannungsirresein” [1874]. Extracto. *Vertex Rev Arg de Psiquiatr*, Volumen XXIII (104):312-320.
- Kanahara, N., Kimura, H., Oda, Y., Ito, F., & Iyo, M. (2021). Recent discussions on dopamine supersensitivity psychosis: Eight points to consider when diagnosing treatment-resistant schizophrenia. *Current neuropharmacology*, 10.2174/1570159X19666210125152815. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210125152815>
- Kane, J. M., Agid, O., Baldwin, M. L., Howes, O., Lindenmayer, J. P., Marder, S., Olfson, M., Potkin, S. G., & Correll, C. U. (2019). Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 80(2), 18com12123. <https://doi.org/10.4088/JCP.18com12123>
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*; 45(9):789-796. [doi:10.1001/archpsyc.1988.01800330013001](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001)
- Kaster, T. S., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2017). Clinical Effectiveness and Cognitive Impact of Electroconvulsive Therapy for Schizophrenia: A Large Retrospective Study. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(4), e383–e389. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m10686>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keefe, R. S. E., Silverman, J. M., Lees Roitman, S. E., Harvey, P. D., Duncan, M. A., Alroy, D., Siever, L. J., Davis, K. L., & Mohs, R. C. (1994). Performance of nonpsychotic relatives of schizophrenic patients on cognitive tests. *Psychiatry Research*, 53(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90091-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90091-4)
- Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment?. *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 912–920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>
- Keegan, E., Garay, C. J. (2007). Terapia cognitivo-conductual de la esquizofrenia. *Vertex Rev Arg de Psiquiatr*, 18(76):423-427.
- Keepers, G. A., Fochtmann, L. J., Anzia, J. M., Benjamin, S., Lyness, J. M., Mojtabei, R., Servis, M., Walaszek, A., Buckley, P., Lenzenweger, M. F., Young, A. S., Degenhardt, A., Hong, S. H., & (Systematic Review) (2020). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 177(9), 868–872. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
- Kelly, D. L., Sullivan, K. M., McEvoy, J. P., McMahon, R. P., Wehring, H. J., Gold, J. M., Liu, F., Warfel, D., Vyas, G., Richardson, C. M., Fischer, B. A., Keller, W. R., Koola, M. M., Feldman, S. M., Russ, J. C., Keefe, R. S. E., Osing, J., Hubzin, L., August, S., ... Buchanan, R. W. (2015). Adjunctive Minocycline in Clozapine-Treated Schizophrenia Patients with Persistent Symptoms. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 374–381. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000345>
- Kennedy, J. L., Altar, C. A., Taylor, D. L., Degtiar, I., & Hornberger, J. C. (2014). The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *International clinical psychopharmacology*, 29(2), 63–76. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32836508e6>
- Kim, E., Howes, O. D., Veronese, M., Beck, K., Seo, S., Park, J. W., Lee, J. S., Lee, Y. S., & Kwon, J. S. (2017). Presynaptic Dopamine Capacity in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia Taking Clozapine: An [18F]DOPA PET Study. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(4), 941–950. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.258>
- Kim, J. H., Youn, T., Choi, J. G., Jeong, S. H., Jung, H. Y., Kim, Y. S., & Chung, I. W. (2018). Combination of Electroconvulsive Therapy and Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatry investigation*, 15(8), 829–835. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.05.15>
- Kleist, K. (1923). Die auffassung der schizophreien als systemkrankheiten. *Klin J wochenschr*, 2:962-965.
- Klingelhoefer, L., & Reichmann, H. (2015). Pathogenesis of Parkinson disease—the gut-brain axis and environmental factors. *Nature reviews. Neurology*, 11(11), 625–636. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2015.197>

- Köhler-Forsberg, O., Horsdal, H. T., Legge, S. E., MacCabe, J. H., & Gasse, C. (2017). Predictors of Nonhospitalization and Functional Response in Clozapine Treatment: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 37(2), 148–154. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000649>
- Kraepelin, E. (1883). *Compendium der psychiatrie*. Barth.
- Kraepelin, E. (1996). *La demencia precoz*. Editorial Polemos.
- Kravariti, E., Demjaha, A., Zanelli, J., Ibrahim, F., Wise, C., MacCabe, J. H., Reichenberg, A., Pilecka, I., Morgan, K., Fearon, P., Morgan, C., Doody, G. A., Donoghue, K., Jones, P. B., Kaçar, A. Ş., Dazzan, P., Lappin, J., & Murray, R. M. (2019). Neuropsychological function at first episode in treatment-resistant psychosis: Findings from the ÆsOP-10 study. *Psychological Medicine*, 49(12), 2100–2110. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002957>
- Kushima, I., Aleksic, B., Nakatochi, M., Shimamura, T., Shiino, T., Yoshimi, A., Kimura, H., Takasaki, Y., Wang, C., Xing, J., Ishizuka, K., Oya-Ito, T., Nakamura, Y., Arioka, Y., Maeda, T., Yamamoto, M., Yoshida, M., Noma, H., Hamada, S., Morikawa, M., ... Ozaki, N. (2017). High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. *Molecular psychiatry*, 22(3), 430–440. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.88>
- Lacalle Remigio, J. R., Pastor Torres, L., Reyes Domínguez, A., Pérez Lozano, M. J., Álvarez Gil, R. (1996). Metodología Delphi aplicada a la evaluación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. En: Consenso en Medicina. Metodología de expertos. EASP, p. 53-69.
- Lally, J., & Gaughran, F. (2019). Treatment resistant schizophrenia - review and a call to action. *Irish journal of psychological medicine*, 36(4), 279–291. <https://doi.org/10.1017/ijpm.2018.47>
- Lally, J., Tully, J., Robertson, D., Stubbs, B., Gaughran, F., & MacCabe, J. H. (2016). Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 171(1-3), 215–224. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.024>
- Lee, B. J., Kim, S. W., Kim, J. J., Yu, J. C., Lee, K. Y., Won, S. H., Lee, S. H., Kim, S. H., Kang, S. H., Kim, E., Kim, K., Piao, Y. H., & Chung, Y. C. (2020). Defining Treatment Response, Remission, Relapse, and Recovery in First-Episode Psychosis: A Survey among Korean Experts. *Psychiatry investigation*, 17(2), 163–174. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0240>
- Lee, M. A., Jayathilake, K., & Meltzer, H. Y. (1999). A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 37(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00145-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00145-5)
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Kreyenbuhl, J., American Psychiatric Association, & Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *The American journal of psychiatry*, 161(2 Suppl), 1–56.
- Leonhard, K. (1957). *Aufteilung den Endogenen Psychosen*. Akademie.
- Leucht, S. (2014). Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry*;75 Suppl 1:8-14. [doi:10.4088/JCP.13049su1c.02](https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.02)
- Leucht, S., Davis, J. M., Engel, R. R., Kane, J. M., & Wagenpfel, S. (2007). Defining 'response' in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1903–1910. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301325>
- Leucht, S., Kane, J. M., Etschel, E., Kissling, W., Hamann, J., & Engel, R. R. (2006). Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2318–2325. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301147>
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. R. (2005a). What does the PANSS mean?. *Schizophrenia research*, 79(2-3), 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.008>
- Leucht, S., Kane, J. M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., & Engel, R. R. (2005b). Clinical implications of Brief Psychiatric Rating Scale scores. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 187, 366–371. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.4.366>
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Furukawa, T., Cipriani, A., Geddes, J., & Davis, J. M. (2015). Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophrenia bulletin*, 41(6), 1397–1402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M. X., Woods, S. W., & Davis, J. M. (2014). Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophrenia bulletin*, 40(2), 314–326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu001>
- Levine, S. Z., Rabinowitz, J., Engel, R., Etschel, E., & Leucht, S. (2008). Extrapolation between measures of symptom severity and change: an examination of the PANSS and CGI. *Schizophrenia research*, 98(1-3), 318–322. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.006>
- Lewis, S. W., Barnes, T. R., Davies, L., Murray, R. M., Dunn, G., Hayhurst, K. P., Markwick, A., Lloyd, H., & Jones, P. B. (2006). Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 32(4), 715–723. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj067>
- Li, W., Zhou, F. C., Zhang, L., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Li, J., & Xiang, Y. T. (2020). Comparison of cognitive dysfunction between schizophrenia and bipolar disorder patients: A meta-analysis of comparative studies. *Journal of affective disorders*, 274, 652–661. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.04.051>
- Lieberman, J. A., Phillips, M., Gu, H., Stroup, S., Zhang, P., Kong, L., Ji, Z., Koch, G., & Hamer, R. M. (2003). Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(5), 995–1003. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300157>
- Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S., Alvir, J., Loebel, A., Szymanski, S., Woerner, M., & Borenstein, M. (1993). Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 50(5), 369–376. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820170047006>
- Lin, J. J., Liang, F. W., Li, C. Y., & Lu, T. H. (2018). Leading causes of death among decedents with mention of schizophrenia on the death certificates in the United States. *Schizophrenia research*, 197, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.011>
- Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J., Lieberman, J. A., Citrome, L., Sheitman, B., Chakos, M., & McEvoy, J. P. (2002). Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(10), 931–935. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n1011>
- Lindenmayer, J.-P., Iskander, A., Park, M., Aspergi, F., Czobor, P., Smith, R., & Allen, D. (1998). Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients: a prospective study. *J Clin Psychiatry*, 59(10), 521–527.
- Lowe, E. J., & Ackman, M. L. (2010). Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *The Annals of pharmacotherapy*, 44(4), 727–732. <https://doi.org/10.1345/aph.1M398>
- Lysaker, P. H., & Salyers, M. P. (2007). Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 116(4), 290–298. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01067.x>
- Mancama, D., Arranz, M. J., & Kerwin, R. W. (2002). Genetic predictors of therapeutic response to clozapine: current status of research. *CNS drugs*, 16(5), 317–324. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216050-00004>
- Mariné, R., Creus, M., Solé, M., Cabezas, Á., Algora, M. J., Moreno, I., Izquierdo, E., Stojanovic-Pérez, A., & Labad, J. (2015). Clinical correlates of obsessive-compulsive symptom dimensions in at-risk mental states and psychotic disorders at early stages. *Psychiatry research*, 228(3), 363–367. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.083>

Martínez-Sahuquillo Amuedo, M. E., & Echevarría Ruiz De Vargas, M. C. (2001). Métodos de consenso. Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. «Método RAND/UCLA». *Rehabilitación*, 35(6), 388–392. doi:10.1016/s0048-7120(01)73220-3

Mc Gurk, S. R. (2000). The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenic patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(suppl 6), 47–51.

McArdle, P. A., De Mel, V., DeMonte, V., Winckel, K., Gore-Jones, V., Foley, S., Korman, N., Parker, S., Dark, F., & Siskind, D. (2019). An investigation into the relationship between clozapine treatment and cognitive performance in patients with treatment resistant schizophrenia. *Schizophrenia research*, 206, 450–451. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.11.030

McEnery, C., Lim, M. H., Tremain, H., Knowles, A., & Alvarez-Jimenez, M. (2019). Prevalence rate of social anxiety disorder in individuals with a psychotic disorder: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*, 208, 25–33. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.045

McEvoy, J. P., Lieberman, J. A., Stroup, T. S., Davis, S. M., Meltzer, H. Y., Rosenheck, R. A., Swartz, M. S., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, C. E., Severe, J., Hsiao, J. K., & CATIE Investigators (2006). Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *The American journal of psychiatry*, 163(4), 600–610. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.4.600

McGrath, J., Saha, S., Welham, J., El Saadi, O., MacCauley, C., Chant, D. (2004). A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*; 2:13. doi:10.1186/1741-7015-2-13

McIlwain, M. E., Harrison, J., Wheeler, A. J., & Russell, B. R. (2011). Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7, 135–149. https://doi.org/10.2147/NDT.S12769

McMahon, R. P., Kelly, D. L., Kreyenbuhl, J., Kirkpatrick, B., Love, R. C., & Conley, R. R. (2002). Novel factor-based symptom scores in treatment resistant schizophrenia: Implications for clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 26(4), 537–545. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00387-6

McNabb, C. B., McIlwain, M. E., Anderson, V. M., Kydd, R. R., Sundram, F., & Russell, B. R. (2020). Aberrant white matter microstructure in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 305, 111198. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.111198

Meltzer, H. Y., & Kostakoglu, A. (2001). *Treatment resistant schizophrenia*. En: Lieberman, J., Murray, R. M. (eds.) *Comprehensive care of schizophrenia*. (pp. 181-203). Martin Dunitz,

Meltzer, H. Y., Bobo, W. V., Roy, A., Jayathilake, K., Chen, Y., Ertugrul, A., Anil Yağcıoğlu, A. E., & Small, J. G. (2008). A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 69(2), 274–285. https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0214

Meltzer, H. Y., Rabinowitz, J., Lee, M. A., Cola, P. A., Ranjan, R., Findling, R. L., & Thompson, P. A. (1997). Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance. *The American journal of psychiatry*, 154(4), 475–482. https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.475

Meltzer, H. Y., Share, D. B., Jayathilake, K., Salomon, R. M., & Lee, M. A. (2020). Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(3), 240–249. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001205

Meyer-Lindenberg, A., Gruppe, H., Bauer, U., Lis, S., Krieger, S., & Gallhofer, B. (1997). Improvement of cognitive function in schizophrenic patients receiving clozapine or zotepine: Results from a double-blind study. *Pharmacopsychiatry*, 30(2), 35–42. https://doi.org/10.1055/s-2007-979481

Micó, U., Bruno, A., Pandolfo, G., Maria Romeo, V., Mallamace, D., D'Arrigo, C., Spina, E., Zoccali, R. A., & Muscatello, M. R. A. (2011). Duloxetine as adjunctive treatment to clozapine in patients with schizophrenia: A randomized, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 26(6), 303–310. https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32834bbcc0d

Miller, A. L., Crismon, M. L., Rush, A. J., Chiles, J., Kashner, T. M., Toprac, M., Carmody, T., Biggs, M., Shores-Wilson, K., Chiles, J., Witte, B., Bow-Thomas, C., Velligan, D. I., Trivedi, M., Suppes, T., & Shon, S. (2004). The Texas medication algorithm project: clinical results for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 30(3), 627–647. https://doi.org/10.1093/oxford-journals.schbul.a007111

Mitelman, S. A., & Buchsbaum, M. S. (2007). Very poor outcome schizophrenia: clinical and neuroimaging aspects. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 19(4), 345–357. https://doi.org/10.1080/09540260701486563

Mitelman, S. A., Canfield, E. L., Brickman, A. M., Shihabuddin, L., Hazlett, E. A., & Buchsbaum, M. S. (2010). Progressive ventricular expansion in chronic poor-outcome schizophrenia. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 23(2), 85–88. https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181c1cf52a

Moncrieff, J., Crellin, N. E., Long, M. A., Cooper, R. E., & Stockmann, T. (2020). Definitions of relapse in trials comparing antipsychotic maintenance with discontinuation or reduction for schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. *Schizophrenia research*, 225, 47–54. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.035

Morel, B. A. (1860). *Traité des Maladies Mentales*. Masson.

Moreno-Küstner, B., Martín, C., Pastor, L. (2018). Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One*; 13(4):e0195687. doi:10.1371/journal.pone.0195687

Morrison, A. P., Pyle, M., Gumley, A., Schwannauer, M., Turkington, D., MacLennan, G., Norrie, J., Hudson, J., Bowe, S. E., French, P., Byrne, R., Syrett, S., Dudley, R., McLeod, H. J., Griffiths, H., Barnes, T., Davies, L., Kingdon, D., & FOCUS trial group (2018). Cognitive behavioural therapy in clozapine-resistant schizophrenia (FOCUS): an assessor-blinded, randomised controlled trial. *The lancet. Psychiatry*, 5(8), 633–643. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30184-6

Mouaffak, F., Tranulis, C., Gourevitch, R., Poirier, M. F., Douki, S., Olié, J. P., Lóo, H., & Gourion, D. (2006). Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clinical neuropharmacology*, 29(1), 28–33. https://doi.org/10.1097/00002826-200601000-00009

Mouchlianitis, E., Bloomfield, M. A., Law, V., Beck, K., Selvaraj, S., Rasquinha, N., Waldman, A., Turkheimer, F. E., Egerton, A., Stone, J., & Howes, O. D. (2016a). Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive. *Schizophrenia bulletin*, 42(3), 744–752. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv151

Mouchlianitis, E., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2016b). Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *The Lancet. Psychiatry*, 3(5), 451–463. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4

Murray, R. M., & Van Os, J. (1998). Predictors of outcome in schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology*, 18(2 Suppl 1), 2S–4S. https://doi.org/10.1097/00004714-199804001-00002

Muscatello, M. R. A., Bruno, A., Pandolfo, G., Micó, U., Scimeca, G., Di Nardo, F., Santoro, V., Spina, E., & Zoccali, R. A. (2011a). Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 93–99. https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.011

Muscatello, M. R. A., Pandolfo, G., Micó, U., Lamberti Castronuovo, E., Abenavoli, E., Scimeca, G., Spina, E., Zoccali, R., & Bruno, A. (2011b). Augmentation of clozapine with ziprasidone in refractory schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(1), 129–133. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000042

Muscatello, M. R., Bruno, A., De Fazio, P., Segura-García, C., Pandolfo, G., & Zoccali, R. (2014b). Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15(16), 2329–2345. https://doi.org/10.1517/14656566.2014.956082

Muscatello, M., Bruno, A., Pandolfo, G., Micó, U., Bellinghieri, P. M., Scimeca, G., Cacciola, M., Campolo, D., Settineri, S., & Zoccali, R. (2011b). Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 25(5), 667–674. https://doi.org/10.1177/0269881110372548

- Naeem, F., Johal, R., McKenna, C., Rathod, S., Ayub, M., Lecomte, T., Husain, N., Kingdon, D., & Farooq, S. (2016). Cognitive Behavior Therapy for psychosis based Guided Self-help (CBTp-GSH) delivered by frontline mental health professionals: Results of a feasibility study. *Schizophrenia research*, 173(1-2), 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.003>
- Nakajima, S., Takeuchi, H., Plitman, E., Fervaha, G., Gerretsen, P., Caravaggio, F., Chung, J. K., Iwata, Y., Remington, G., & Graff-Guerrero, A. (2015). Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia research*, 164(1-3), 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.043>
- Nakata, Y., Kanahara, N., & Iyo, M. (2017). Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: Concepts and implications in clinical practice. *Journal of psychopharmacology*, 31(12), 1511–1518. <https://doi.org/10.1177/0269881117728428>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). *Psychosis and schizophrenia*. (NICE guideline CG178). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>.
- Nemeroff, C. B., Weinberger, D., Rutter, M., MacMillan, H. L., Bryant, R. A., Wessely, S., Stein, D. J., Pariente, C. M., Seemüller, F., Berk, M., Malhi, G. S., Preisig, M., Brüne, M., & Lysaker, P. (2013). DSM-5: a collection of psychiatrist views on the changes, controversies, and future directions. *BMC medicine*, 11, 202. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-202>
- Nielsen, J., Young, C., Ifteni, P., Kishimoto, T., Xiang, Y. T., Schulte, P. F., Correll, C. U., & Taylor, D. (2016). Worldwide Differences in Regulations of Clozapine Use. *CNS drugs*, 30(2), 149–161. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0311-1>
- Novick, D., Haro, J. M., Suarez, D., Vieta, E., & Naber, D. (2009). Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophrenia research*, 108(1-3), 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.007>
- Nucifora, F. C., Jr, Woznica, E., Lee, B. J., Cascella, N., & Sawa, A. (2019). Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of disease*, 131, 104257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- O'Carroll, R. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 6(3), 161-168. [doi:10.1192/apt.6.3.161](https://doi.org/10.1192/apt.6.3.161)
- Ortiz, B. B., Higuchi, C. H., Noto, C., Joyce, D. W., Correll, C. U., Bressan, R. A., & Gadelha, A. (2020). A symptom combination predicting treatment-resistant schizophrenia - A strategy for real-world clinical practice. *Schizophrenia research*, 218, 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.002>
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*; 10:799-812.
- Park, R., Kim, S., & Kim, E. (2020). Relationship of change in plasma clozapine/n-desmethylclozapine ratio with cognitive performance in patients with schizophrenia. *Psychiatry Investigation*, 17(11), 1158–1165. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0306>
- Penn, D. L., Meyer, P. S., Evans, E., Wirth, R. J., Cai, K., & Burchinal, M. (2009). A randomized controlled trial of group cognitive-behavioral therapy vs. enhanced supportive therapy for auditory hallucinations. *Schizophrenia research*, 109(1-3), 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.009>
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., Kane, J. M., Sanghani, S., Goldberg, T. E., John, M., & Mendelowitz, A. (2015). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *The American journal of psychiatry*, 172(1), 52–58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>
- Pharoah, F., Mari, J., Rathbone, J., & Wong, W. (2010). Family intervention for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (12), CD000088. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000088.pub2>
- Pisanu, C., & Squassina, A. (2019). Treatment-Resistant Schizophrenia: Insights From Genetic Studies and Machine Learning Approaches. *Frontiers in pharmacology*, 10, 617. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00617>
- Porcelli, S., Balzarro, B., & Serretti, A. (2012). Clozapine resistance: augmentation strategies. *European neuropsychopharmacology*, 22(3), 165–182. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>
- Potkin, S. G., Basile, V. S., Jin, Y., Masellis, M., Badri, F., Keator, D., Wu, J. C., Alva, G., Carreon, D. T., Bunney, W. E., Jr, Fallon, J. H., & Kennedy, J. L. (2003). D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Molecular psychiatry*, 8(1), 109–113. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001191>
- Potkin, S. G., Kane, J. M., Correll, C. U., Lindenmayer, J. P., Agid, O., Marder, S. R., Olfson, M., & Howes, O. D. (2020). The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ schizophrenia*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41537-019-0090-z>
- Pratt, S., Bennett, M., Brunette, M. F. (2020). Co-occurring Disorders and Conditions. En: Liberman, J. A., Stroup, T. S., Perkins, D. O., Dixon, L. B. (eds.). *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Schizophrenia*. 2nd ed. American Psychiatric Association Publishing.
- Purdon, S. E., Labelle, A., & Boulay, L. (2001). Neuropsychological change in schizophrenia after 6 weeks of clozapine. *Schizophrenia Research*, 48(1), 57–67. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00101-8](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00101-8)
- Quarantelli, M., Palladino, O., Prinster, A., Schiavone, V., Carotenuto, B., Brunetti, A., Marsili, A., Casiello, M., Muscettola, G., Salvatore, M., & de Bartolomeis, A. (2014). Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy: a voxel-based morphometry study of treatment resistance in schizophrenia. *Bio Med research international*, 2014, 325052. <https://doi.org/10.1155/2014/325052>
- Rajji, T. K., Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Neuroplasticity-based brain stimulation interventions in the study and treatment of schizophrenia: a review. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 58(2), 93–98. <https://doi.org/10.1177/070674371305800206>
- Rajji, T. K., Uchida, H., Ismail, Z., Ng, W., Mamo, D. C., Remington, G., Pollock, B. G., & Mulsant, B. H. (2010). Clozapine and global cognition in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(4), 431–436. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181e69060>
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264(19), 2511–2518.
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Murray, R. M., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: A 30-year study. *American Journal of Psychiatry*, 167(2), 160–169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>
- Remington, G., Addington, D., Honer, W., Ismail, Z., Raedler, T., & Teehan, M. (2017). Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 62(9), 604–616. <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>
- Rosa, M. O., Gattaz, W. F., Rosa, M. A., Rumi, D. O., Tavares, H., Myczkowski, M., Sartorelli, M. C., Rigonatti, S. P., Elkis, H., Cabral, S. B., Teixeira, M. J., & Marcolin, M. A. (2007). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(10), 1528–1532. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n1009>
- Rossell, S. L., Francis, P. S., Galletly, C., Harris, A., Siskind, D., Berk, M., Bozaoglu, K., Dark, F., Dean, O., Liu, D., Meyer, D., Neill, E., Phillipou, A., Sarris, J., & Castle, D. J. (2016). N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: A double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms. *BMC Psychiatry*, 16(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1030-3>
- Ruderfer, D. M., Charney, A. W., Readhead, B., Kidd, B. A., Kähler, A. K., Kenny, P. J., Keiser, M. J., Moran, J. L., Hultman, C. M., Scott, S. A., Sullivan, P. F., Purcell, S. M., Dudley, J. T., & Sklar, P. (2016). Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: a genomic medicine approach. *The lancet. Psychiatry*, 3(4), 350–357. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00553-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00553-2)
- Sabatés, J., & Garay, C. J. (2016). Terapia cognitivo-conductual de la esquizofrenia: una revisión bibliográfica. *Inv Psicol*, 21(3):67-77.
- Sackeim, H. A. (2003). Electroconvulsive therapy and schizophrenia. En: S. R. Hirsch, & D. Weinberger, (Eds.). *Schizophrenia*. Blackwell.

- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*; 2(5):e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141
- Saito, Y., Sakurai, H., Kane, J. M., Schooler, N. R., Suzuki, T., Mimura, M., & Uchida, H. (2020). Predicting relapse with residual symptoms in schizophrenia: A secondary analysis of the PROACTIVE trial. *Schizophrenia research*, 215, 173–180. https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.037
- San, L., Serrano, M., Cañas, F., Romero, S. L., Sánchez-Cabezudo, Á., & Villar, M. (2015). Towards a pragmatic and operational definition of relapse in schizophrenia: A Delphi consensus approach. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 19(2), 90–98. https://doi.org/10.3109/13651501.2014.1002501
- Sanghani, S. N., Petrides, G., & Kellner, C. H. (2018). Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature. *Current opinion in psychiatry*, 31(3), 213–222. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000418
- Sensky, T., Turkington, D., Kingdon, D., Scott, J. L., Scott, J., Siddle, R., O'Carroll, M., & Barnes, T. R. (2000). A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. *Archives of general psychiatry*, 57(2), 165–172. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.165
- Shah, P., Iwata, Y., Plitman, E., Brown, E. E., Caravaggio, F., Kim, J., Nakajima, S., Hahn, M., Remington, G., Gerretsen, P., & Graff-Guerrero, A. (2018). The impact of delay in clozapine initiation on treatment outcomes in patients with treatment-resistant schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry research*, 268, 114–122. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.070
- Sheffield, J. M., Karcher, N. R., & Barch, D. M. (2018). Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology review*, 28(4), 509–533. https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2
- Sinclair, D. J., Zhao, S., Qi, F., Nyakyoma, K., Kwong, J. S., & Adams, C. E. (2019). Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD011847. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011847.pub2
- Siskind, D. J., Lee, M., Ravindran, A., Zhang, Q., Ma, E., Motamari, B., & Kisely, S. (2018). Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 52(8), 751–767. https://doi.org/10.1177/0004867418772351
- Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S. (2017). Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 62(11), 772–777. https://doi.org/10.1177/0706743717718167
- Souza, J. S., Kayo, M., Tassell, I., Martins, C. B., & Elkis, H. (2013). Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. *CNS spectrums*, 18(2), 82–89. https://doi.org/10.1017/S1092852912000806
- Stahl S. M. (2002). Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based?. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 106(5), 321–322. https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.2e011.x
- Suzuki, T., Kanahara, N., Yamanaka, H., Takase, M., Kimura, H., Watanabe, H., & Iyo, M. (2015). Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry research*, 227(2-3), 278–282. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.02.021
- Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Uchida, H., Graff-Guerrero, A., & Mamo, D. C. (2011). Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophrenia research*, 133(1-3), 54–62. https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.016
- Swets, M., Dekker, J., van Emmerik-van Oortmerssen, K., Smid, G. E., Smit, F., de Haan, L., & Schoevers, R. A. (2014). The obsessive compulsive spectrum in schizophrenia, a meta-analysis and meta-regression exploring prevalence rates. *Schizophrenia research*, 152(2-3), 458–468. https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.033
- Tang, W. K., & Ungvari, G. S. (2003). Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia: a prospective open trial. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 27(3), 373–379. https://doi.org/10.1016/S0278-5846(02)00354-8
- Taylor D. M. (2017). Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia: Still the Gold Standard?. *CNS drugs*, 31(3), 177–180. https://doi.org/10.1007/s40263-017-0411-6
- Taylor, D. M., & Smith, L. (2009). Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119: 419-425. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01367.x
- Taylor, D., Paton, C., Kapur, S. (2015). *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. John Wiley & Sons.
- Temmingh, H., & Stein, D. J. (2015). Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS drugs*, 29(10), 819–832. https://doi.org/10.1007/s40263-015-0282-7
- Tsai, G. E., Yang, P., Chung, L. C., Tsai, I. C., Tsai, C. W., & Coyle, J. T. (1999). D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1822–1825. https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1822
- Tsuang, M. T., & Faraone, S. V. (1995). The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res*; 17(2):161-175. doi:10.1016/0920-9964(95)00057-s
- Turkington, D., Kingdon, D., Turner, T., & Insight into Schizophrenia Research Group (2002). Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 180, 523–527. https://doi.org/10.1192/bjp.180.6.523
- Umbricht, D. S., Wirshing, W. C., Wirshing, D. A., McMeniman, M., Schooler, N. R., Marder, S. R., & Kane, J. M. (2002). Clinical predictors of response to clozapine treatment in ambulatory patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 63(5), 420–424. https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0508
- Uno, Y., & Coyle, J. T. (2019). Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(5), 204–215. https://doi.org/10.1111/pcn.12823
- Upthegrove, R., Marwaha, S., Birchwood, M. (2017). Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue?. *Schizophr Bull*, 43(2):240-244. doi:10.1093/schbul/sbw097
- Ure, J. A., Corral, R., Wainwright, E. (2018). Schizophrenia and Brain Networks. *Neuro Neurosurg*, 1(1):1-10. doi: 10.15761/NNS.1000102
- Valiengo, L., Goerigk, S., Gordon, P. C., Padberg, F., Serpa, M. H., Koebe, S., Santos, L., Lovera, R., Carvalho, J. B., van de Bilt, M., Lacerda, A., Elkis, H., Gattaz, W. F., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 77(2), 121–129. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3199
- Valmaggia, L. R., van der Gaag, M., Tarrrier, N., Pijnenborg, M., & Slooff, C. J. (2005). Cognitive-behavioural therapy for refractory psychotic symptoms of schizophrenia resistant to atypical antipsychotic medication. Randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 186, 324–330. https://doi.org/10.1192/bjp.186.4.324
- van der Gaag, M., Nieman, D. H., Rietdijk, J., Dragt, S., Ising, H. K., Klaassen, R. M., Koeter, M., Cuijpers, P., Wunderink, L., & Linszen, D. H. (2012). Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis: a randomized controlled clinical trial. *Schizophrenia bulletin*, 38(6), 1180–1188. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs105
- Van Sant, S. P., & Buckley, P. F. (2011). Pharmacotherapy for treatment-refractory schizophrenia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 12(3), 411–434. https://doi.org/10.1517/14656566.2011.528200
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveerse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 661–671. https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050

- Vaygğsođlu, S., Yađıođđlu, A. E. A., Yađıođđlu, S., Karahan, S., Karcđđ, O., Gđrel, Ő. C., & Yazđđđđ, M. K. (2013). Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophrenia Research*, 143(1), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.006>
- Veerman, S. R. T., Schulte, P. F. J., Smith, J. D., & De Haan, L. (2016). Mementine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Psychological Medicine*, 46(9), 1909–1921. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000398>
- Veerman, S. R., Schulte, P. F., Begemann, M. J., Engelsbel, F., & de Haan, L. (2014). Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry*, 47(6), 185–194. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383656>
- Ventura, J., Hellemann, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 113(3), 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035>
- Verdoux, H., & Quiles, C. (2020). Educational needs and psychoeducation interventions in clozapine users: a narrative review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 142(2), 96–108. <https://doi.org/10.1111/acps.13172>
- Verma, M., Sahoo, S., Nehra, R., & Grover, S. (2020). Does clozapine improve cognition in patients with treatment resistant schizophrenia?: An exploratory study. *Schizophrenia Research*, 218(1), 315–317. <https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000000066>
- Vita, A., Minelli, A., Barlati, S., Deste, G., Giacomuzzi, E., Valsecchi, P., Turrina, C., & Gennarelli, M. (2019). Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and Neuroimaging Correlates. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 402. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00402>
- Wagner, E., Lđhrs, L., Siskind, D., Honer, W. G., Falkai, P., & Hasan, A. (2019). Clozapine augmentation strategies - a systematic meta-review of available evidence. Treatment options for clozapine resistance. *Journal of psychopharmacology*, 33(4), 423–435. <https://doi.org/10.1177/0269881118822171>
- Walton, M. E., & Bouret, S. (2019). What Is the Relationship between Dopamine and Effort?. *Trends in Neurosciences*, 42(2), 79–91. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.10.001>
- Wang, W., Pu, C., Jiang, J., Cao, X., Wang, J., Zhao, M., & Li, C. (2015). Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 27(4), 206–219. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215093>
- Wernicke, C. (1899). *Krankenvorstellungen aus der Psychiatrischen Klinik in Breslau*. Schletter.
- Wimberley, T., Stđvring, H., Sđrensen, H. J., Horsdal, H. T., MacCabe, J. H., & Gasse, C. (2016). Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 3(4), 358–366. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00575-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00575-1)
- World Health Organization. (2019). ICD-11 Reference Guide. (2020, 29 de septiembre) https://icd.who.int/browse11/content/refguide.ICD11_en/html/index.html#2.45.06.
- Wunderink, L., Nienhuis, F. J., Sytema, S., Slooff, C. J., Knegtering, R., & Wiersma, D. (2007). Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(5), 654–661. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0502>
- Yamamori, H., Hashimoto, R., Fujita, Y., Numata, S., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Ohi, K., Umeda-Yano, S., Ito, A., Ohmori, T., Hashimoto, K., & Takeda, M. (2014). Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neuroscience Letters*, 582, 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.08.052>
- Yi, Z., Fan, X., Wang, J. J., Liu, D., Freudenreich, O., Goff, D., & Henderson, D. C. (2012). Rosiglitazone and cognitive function in clozapine-treated patients with schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Research*, 200(2–3), 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.05.020>
- Zahn, T. P., Pickar, D., & Haier, R. J. (1994). Effects of clozapine, fluphenazine, and placebo on reaction time measures of attention and sensory dominance in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 13(2), 133–143. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)90094-9](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)90094-9)
- Zheng, W., Cao, X. L., Ungvari, G. S., Xiang, Y. Q., Guo, T., Liu, Z. R., Wang, Y. Y., Forester, B. P., Seiner, S. J., & Xiang, Y. T. (2016). Electroconvulsive Therapy Added to Non-Clozapine Antipsychotic Medication for Treatment Resistant Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one*, 11(6), e0156510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156510>
- Zhuo, K., Tang, Y., Song, Z., Wang, Y., Wang, J., Qian, Z., Li, H., Xiang, Q., Chen, T., Yang, Z., Xu, Y., Fan, X., Wang, J., & Liu, D. (2019). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunctive treatment for negative symptoms and cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 1141–1150. <https://doi.org/10.2147/NDT.S196086>
- Zink, M. (2014). Comorbid Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: Insight into Pathomechanisms Facilitates Treatment. *Advances in Medicine*, 2014, 317980. <https://doi.org/10.1155/2014/317980>
- Zisook, S., McAdams, L. A., Kuck, J., Harris, M. J., Bailey, A., Patterson, T. L., Judd, L. L., & Jeste, D. V. (1999). Depressive symptoms in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1736–1743. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1736>
- Zoccali, R., Muscatello, M. R., Bruno, A., Cambria, R., Micđ, U., Spina, E., & Meduri, M. (2007). The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*, 93(1–3), 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.009>

Notas sobre el teletrabajo, la atención psiquiátrica y los cambios comunicacionales en pandemia

Notes on telework, psychiatric care and changes in communication during pandemic

Daniel Matusevich¹, Martín Nemirovsky²

Resumen

El COVID-19 ha acelerado las transformaciones del teletrabajo, generando condiciones de grandes oportunidades y terribles amenazas. La brecha digital profundiza las inequidades y la explotación, donde los países más desprotegidos y las poblaciones más vulnerables están más cerca del abismo. Los cambios digitales han formateado nuevos modos asistenciales, que se encuentran en permanente cambio y presentan nuevos desafíos para encontrar sus alcances y sus límites.

Palabras clave: Redes Sociales - COVID-19 - Teletrabajo - Brecha digital.

Abstract

COVID-19 has accelerated the transformations of teleworking, generating conditions of great opportunities and terrible threats. The digital divide deepens inequities and exploitation, where the most unprotected countries and the most vulnerable populations are closer to the abyss. Digital changes have formatted new modes of care, which are constantly changing and present new challenges to find their scope and limits.

Keywords: Social Networks - COVID-19 – Teleworking - Digital divide.

RECIBIDO 3/11/2021 - ACEPTADO 4/12/2021

¹Médico especialista en psiquiatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.

²Médico especialista en psiquiatría. Proyecto Suma.

Autor de referencia:

Daniel Matusevich

daniel.matusevich@hospitalitaliano.org.ar

Me temo que la época de los libros capaces de cambiar el mundo ha quedado atrás. Ahora son las apps y las redes sociales las que tienen ese poder transformador.

Jorge Carrión.

Introducción

La pandemia que estamos atravesando ha definido cambios radicales en una gran cantidad de hábitos y costumbres, lo que ha determinado profundas modificaciones en nuestra manera de vivir. Cuáles de estos son temporales y cuáles han llegado para quedarse será algo que iremos viendo con el devenir del tiempo.

Una de las transformaciones más significativas y complejas se puede observar en el campo laboral, con el advenimiento del teletrabajo o trabajo virtual; si bien esta modalidad ya se había expresado tímidamente en algunas sociedades y ámbitos, es en tiempos del virus SARS-CoV-2 donde floreció para alcanzar un desarrollo nunca antes imaginado.

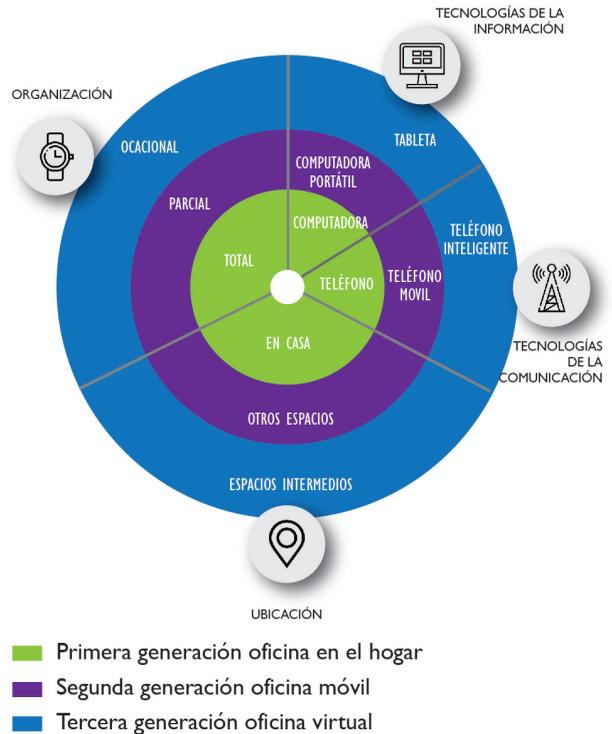
En un artículo recientemente publicado, Laura Ripani explica la evolución del concepto: al principio se hablaba de “oficina en el hogar”, ya que el hecho de poder tener tecnología como computadoras e Internet en casa abrió la oportunidad de trabajar fuera de la empresa; luego se acuñó el concepto de “oficina móvil”, ya que los teléfonos celulares, laptops y tabletas permitieron que el teletrabajo no tenga que ser realizado exclusivamente desde la casa, sino desde cualquier lugar adonde haya una conexión a Internet o a una red de datos; la última etapa de esta evolución es la “oficina virtual”, que expande el concepto anterior con la aparición de los teléfonos inteligentes y la capacidad de tener información en la nube: todo lo que necesitamos para teletrabajar ahora entra en la palma de la mano (Ripani, 2020).

Teletrabajo y cambios en la comunicación

El análisis de los datos nos dice que el porcentaje de trabajos que tiene potencial para realizarse desde el hogar se encuentra entre un 27% y un 29% de los trabajos totales (Ver Figura 1).

El teletrabajo es un concepto con cada vez más aceptación en América Latina. Antes de la pandemia de coronavirus, Brasil era el país con más empleados trabajando desde sus casas, con 12 millones de teletrabajadores, seguido por México (2,6 millones), Argentina (2 millones) y Chile (500 mil).

Figura 1. La evolución del teletrabajo



Fuente: Messenger y Gschwind (2016)

Ahora bien, teletrabajar en nuestro continente pone en evidencia un choque entre dos mundos: el de aquellos que gracias a la tecnología pueden hacerlo desde donde sea y el de la inmensa cantidad de personas que quedan afuera del sistema, debido a la extrema desigualdad estructural que existe en el mundo y que define a la mayor parte de las sociedades. Las transformaciones del capitalismo, la globalización, el derrumbe de la Unión Soviética, la crisis de 2008 y el terrorismo sacudieron a las sociedades industriales, nacionales y democráticas: los trabajadores poco calificados están sometidos a la competencia de los países emergentes, convertidos en las fábricas del planeta.

Algunas de las ventajas de esta modalidad radican especialmente en la flexibilidad para aquellas personas que tienen compromisos familiares y personales (por ejemplo, cuidado de hijos o de adultos mayores) que les impiden su labor fuera del hogar en horario completo. Por otro lado, permite una mayor accesibilidad, ayudando a derribar las barreras estructurales que enfrentan las personas con discapacidades para acceder a un empleo, y también vale la pena considerar que la mirada ecológica pone el eje cada vez más en la disminución de la contaminación ambiental al minimizar los desplazamientos.

Entre las desventajas, el trabajo virtual hace que cada vez sea más difícil definir de qué hora a qué hora trabajamos, pudiendo tener efectos negativos tanto en nuestra salud mental como en la física. Esto genera un desequilibrio entre la vida personal y la vida profesional al diluir las fronteras entre estos dos ámbitos; en especial una carga inusitada se abatió sobre aquellas mujeres que además de ejercer la función de cuidadoras familiares desempeñan cualquier otro tipo de tareas, llegando exhaustas al cabo de casi dos años de pandemia.

No solamente la intensidad de los estímulos virtuales nos asalta en los horarios en los cuales trabajamos sino también en otras circunstancias y lugares en los cuales chequeamos o producimos información (auto, cine, baño, cena familiar o con amigos, etc.), generándose de esta manera un *continuum* infinito de comunicación que plantea un enorme desafío a la serenidad y a la capacidad de reflexión.

Quizás ha sido Byung Chul Han quien más agudizó la crítica a las contradicciones de la oficina virtual; ya en *The burnout society* (traducido entre nosotros como *La sociedad del cansancio*), publicado en el año 2012, planteó claramente que: "...en la sociedad neoliberal del rendimiento se lleva a cabo una explotación sin autoridad. El sujeto forzado a rendir, a explotarse a sí mismo, es a la vez amo y esclavo. Por así decirlo, cada uno lleva consigo su propio campo de trabajos forzados. Lo peculiar de este campo de trabajos forzados es que uno es al mismo tiempo prisionero y vigilante, víctima y criminal. En eso se diferencia del sujeto obediente de la sociedad disciplinaria, que Foucault describe en su libro *Vigilar y castigar*. Pero Foucault no se dio cuenta del surgimiento de la sociedad neoliberal del rendimiento, en la que nos explotamos voluntariamente" (Chul Han, 2012).

Es decir, la vida vivida como una carrera de obstáculos que nunca termina y que, como premios principales, tienen al stent y a la depresión. Leer al filósofo nacido en Seúl es una experiencia muy recomendable, sus escritos combinan con maestría profundidad, ironía, belleza y un leve aire Zen que sobrevuela todo y nos ayuda a comprender unos tiempos únicos. Por ejemplo, en su último libro *No-cosas* plantea que vivimos en un mundo vacío de cosas y lleno de información, en el cual la digitalización desmaterializa y "descorporiza", imaginando a la mujer o al varón de nuestros tiempos como un cazador de información, ciego ante las cosas silenciosas y discretas, que son las que nos anclan en el ser y no en el tener (Chul Han, 2021).

Al decir de Jorge Carrión, un fenómeno biológico, el virus, nos está hundiendo en la virtualidad; si al ritmo de hace dos años la transición digital se hubiera

completado en treinta años, tras la pandemia ese plazo se verá reducido de manera drástica. Se ha producido la caída del dogma de infalibilidad occidental y ha avanzado una patología construida por la universalización y por los desplazamientos (Carrión, 2020).

La atención en salud mental

En medio de estos cambios y contradicciones el campo de la Salud Mental es quizás uno de los más transformados por el advenimiento de la virtualidad en nuestras vidas: psicoterapias, reuniones de equipo, supervisiones, clases y seminarios migraron a ese formato con una rapidez más cercana a la supervivencia que a la reflexión.

Desde el inicio de la pandemia nos encontramos habitando un nuevo mundo con reglas propias, algunas implícitas y otras explícitas, que condicionan nuestra práctica, prefigurado por Alessandro Baricco en el imprescindible *The Game*; así, podemos señalar: pacientes que no hemos conocido en su versión de carne y hueso a lo largo de meses, o que no conoceremos nunca (en persona), consultas en regiones remotas a nuestra ubicación pero sin una clara legislación que regule esa práctica o las implicancias del ejercicio docente en modo virtual frente a cámaras apagadas y micrófonos silenciados, etc., etc. (Baricco, 2019).

Las terapias mediatizadas a través de las plataformas Zoom, Skype, WhatsApp o directamente el teléfono (poniendo el eje simplemente en el lenguaje) han permitido que millones de personas continúen llevando adelante sus procesos terapéuticos, que otras directamente los inicien y que la "psico comunicación" fluya, de una forma u otra; aunque en este punto también podemos acordar en que las redes se transformaron en actores principales a la hora de ayudar a disminuir el aislamiento, la distancia, la soledad y en permitir llevar adelante nuevos modelos de psicoterapias.

En muchos casos aquellas y aquellos que tuvieron la posibilidad de despedirse de sus próximos murientes, pudieron hacerlo al menos de manera virtual, iniciando duelos inéditos para nuestra sociedad. Por supuesto que vale la pena preguntarnos qué clase de despedida es aquella intermediada por un teléfono celular; es una pregunta que nos iremos formulando repetidamente en los años por venir, pero, mientras tanto, al menos muchas y muchos de nosotros pudieron decir su adiós y eso no es poca cosa.

¿Cómo se terminarán de configurar estos nuevos vínculos tecnológicos que están definiendo un cambio profundo en el encuadre que enmarcan las relaciones

terapéuticas? Un ejercicio *vintage* acorde a estos tiempos que nos tocan vivir sería revisar el clásico artículo de José Bleger acerca del encuadre terapéutico (Bleger, 1967), con el que aquellos que superamos la barrera de los cincuenta nos formamos, e imaginar como podría ser reescrito hoy en tiempos en los que la esfera íntima se ha estrechado y aspectos como la estética, el consumo y las aficiones personales han tomado el control de las relaciones personales y profesionales.

¿Dónde empieza y termina el accionar de un profesional de la salud con sus pacientes? ¿Es de presencia las 24 horas, los 365 días al año? Tal vez una de las cuestiones más complejas a analizar tenga que ver con la redefinición de los ámbitos, público y privado, tanto para los terapeutas como para los pacientes. Nuevas situaciones llegaron (quizás para quedarse): la foto de WhatsApp, Instagram, Facebook, googlear al otro como parte del proceso de conocerlo, la transferencia de honorarios, etc. Estamos asistiendo a cambios definitivos en el concepto de intimidad y a la desaparición de la neutralidad terapéutica; en palabras de Sabater Fernández: "...el ciudadano, reconvertido en internauta, adquiere nuevos hábitos de privacidad al compartir, libremente o no, sus datos con la compañía y con su red de contactos, en la que figuran personas que no son conocidas de forma personal directa. La identidad pública se ve ampliada en forma de una identidad digital que comprende el historial de navegación; los datos privados aportados en redes sociales, en comunidades virtuales, en el registro de nuestros correos electrónicos; nuestros hobbies y aficiones expuestos en el muro o en forma de tweets; nuestras fotos privadas en fotolog y en los perfiles de las redes sociales, e incluso, los sentimientos más profundos se permean en forma de blogs íntimos" (Sabater Fernández, 2014).

Los pacientes pueden comunicarse a través de las tecnologías sin restricciones de horarios, decir lo que les parece, pedir recetas sistemáticamente, iniciar conversaciones fuera de los contratos preestablecidos, comentar distintas variantes de estar en riesgo; estas son solo algunas de las variadas formas en que los cambios producidos por la pandemia nos interpelan y redefinen nuestro lugar profesional.

Conclusiones

Vivimos en una sociedad caracterizada por las despedidas, el virus simplemente acentuó la transitoriedad de nuestros vínculos humanos y materiales, pero ahora

que pareciera que lo peor ya transcurrió (¿ya transcurrió?) es necesario que analicemos nuestros lazos (terapéuticos y de los otros) para pensar qué vida y en qué mundo queremos vivir, si imaginamos un futuro exclusivamente digital o si habrá lugar para otro tipo de comunicaciones. El panorama planteado por Umberto Eco en 1964 en su clásico *Apocalípticos e integrados* se ha complejizado notablemente, los filósofos y los intelectuales navegan en la Web (Hasta Chul Han lo hace) y formulan sus críticas y comentarios desde adentro, las viejas oposiciones no son suficientes para comprender una realidad más cercana a los escenarios post apocalípticos descritos por James Ballard que a cualquier mundo imaginado por científicos sociales (Eco, 2012).

El doctor Charles Ransom, arquetípico protagonista Ballardiano de *La Sequía*, reflexiona en soledad acerca de que el ocaso planetario traerá mucho más que la cancelación de la vida; a la extinción de la especie la antecederá una extinción del sentido, morirán con el hombre su cultura, su historia y su misterio (Ballard, 1979).

Este y otros análisis se desprenden de todo lo acontecido, generando un campo de debate y reflexión que recién está en sus comienzos; la psiquiatría, la psicología y todos los actores del universo Salud Mental nos enfrentamos al reto inédito de tener que trabajar, pensar y dar sentido en un mundo en el cual, al decir de Jorge Carrión, el nuevo realismo es la ciencia ficción (Carrión, 2020).



(Funes, 2021)

Conflicto de intereses: los autores, que forman parte del equipo de la revista, declaran no tener conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

Agradecimiento: los autores agradecen muy especialmente a Coty Funes y sus increíbles @gajosdeloficio.

Referencias bibliográficas

- Ballard J. (1979). *La sequía*. Minotauro.
- Baricco, A. (2019). *The game*. Anagrama.
- Bleger, J. (1967). *Psicoanálisis del encuadre psicoanalítico*. En: J. Bleger Simbiosis y Ambigüedad (pp. 241-258). Editorial Paidós.
- Carrión, J. (2020). *Lo viral*. Galaxia Gutenberg.
- Chul Han, B. (2012). *La sociedad del cansancio*. Herder.
- Chul Han, B. (2021). *No-cosas*. Taurus.
- Eco, U. (2012). *Apocalípticos e integrados*. Debolsillo.
- Funes, C. (2021). *Pequeños gajos del oficio*. Del Hospital Ediciones.
- Ripani, L. (2020, 24 de marzo). *Coronavirus: un experimento de tele trabajo a escala mundial*. <https://blogs.iadb.org/trabajo/es/coronavirus-un-experimento-de-teletrabajo-a-escala-mundial/>
- Sabater Fernández, C. (2014). La vida privada en la sociedad digital. La exposición pública de los jóvenes en internet. *Aposta Revista de Ciencias Sociales*, 61, 1-32.



*Episodio de la fiebre amarilla,
Juan Manuel Blanes, óleo sobre tela, 1871.*

EL RESCATE Y LA MEMORIA

Epidemia en Buenos Aires

Juan Carlos Stagnaro

El 8 de diciembre de 1871, los habitantes de Buenos Aires asistieron a un acontecimiento que los conmovió profundamente. Ese día, en el viejo Teatro Colón, ubicado frente a la histórica Plaza de Mayo, el pintor uruguayo Juan Manuel Blanes (1830-1901) presentó al público su óleo naturalista “Episodio de la Fiebre Amarilla”, ícono desde entonces de los aciagos días en que se produjo la epidemia que asoló la ciudad. El parte policial del Comisario de la sección 14, Lisandro Suárez, corrobora, con fecha del 17 de marzo de 1871, la veracidad de la escena retratada en la que los doctores Roque Pérez y Manuel Argerich, presidente y vocal, respectivamente, de la Comisión Popular, penetran en la habitación de un conventillo adonde yace una mujer joven, muerta en el suelo, junto a un bebé que pugna por alimentarse de su pecho. La mujer, una italiana llamada Ana Bristiani, estaba sola con su hijo en ese conventillo de la calle Balcarce, adonde la habrían aislado pues su marido se encontraba enfermo en su domicilio del barrio de la Boca (Scenna, 1967).

El autor de la tesis

Miguel Segundo de Echegaray y Videla, nació en la provincia de San Juan el 3 de marzo de 1841, realizó sus estudios primarios y secundarios en su ciudad natal y, luego, los continuó en la Universidad de Buenos Aires donde se graduó de doctor en medicina con la tesis *Fiebre amarilla del año 1871*, cuyos tramos principales se reproducen en esta Sección. De regreso a su provincia ocupó cargos como médico de los hospitales y de la policía y fue corresponsal de la revista del “Círculo Médico Argentino”, dirigida por José María Ramos Mejía, en 1876. Simultáneamente, se dedicó activamente a la política fue vicepresidente de la Junta Provincial de Educación en 1873 y, en el mismo año, ministro de gobierno de San Juan. Tesorero de la Comisión organizadora de la repatriación de los restos del General San Martín en 1877. Formó parte de la Comisión Directiva del Partido Nacionalista de San Juan y representante de San Juan a la Convención Reformadora de la Constitución Nacional de 1898, convocada por el presidente Julio A. Roca. Echegaray falleció en 1915 (Cutolo, 1969, Guerrero, 1974).

La epidemia

Los primeros casos de fiebre amarilla se detectaron Aunque las estadísticas no lo recuerdan, el 27 de enero de 1871 con tres casos identificados por el Consejo de Higiene Pública de San Telmo (Scenna, 1971).

Cuando se declaró la epidemia Echegaray, a la sazón estudiante avanzado de la Facultad de Medicina, fue convocado, junto a un grupo de nueve

de sus compañeros, a colaborar en la asistencia a los enfermos en el barrio epicentro de la epidemia, la parroquia de “San Telmo”; una de las zonas más pobres y abandonadas de la ciudad, poblada de conventillos y casas precarias, en las que se hacina una población mayormente compuesta por inmigrantes italianos, desprovista de cloacas y de agua corriente, con un escaso o nulo control sanitario, y un desinterés de las autoridades por el bienestar de la población.



Conventillo porteño. Circa 1865.

Las cifras más confiables, indicaron que la tasa de mortalidad alcanzó al 7% de la población, con casi 14.000 decesos. El diario *La Prensa* del 23 de marzo de 1871 señalaba que la epidemia estaba causando estragos en el barrio de la Boca: ocasionaba 30 víctimas por día. En abril el número de muertes diarias ascendió a 300, y el 10 de ese mes la cifra fue de 500 personas por día (Pérgola, 2014).

La tercera parte de la población de Buenos Aires, que en ese entonces contaba con 200.000 habitantes, huyó hacia el campo y otras zonas de la misma urbe. Las clases dominantes se trasladaron del Sur al Norte de la ciudad y, posteriormente, florecieron más conventillos en las viejas casonas señoriales de la zona Sur. El cementerio de la Chacarita se vio desbordado por la cantidad de exhumaciones y se abrió otro en la zona sur.

El último caso mortal que registran las crónicas fue “Pedro García, español, casado, de 50 años de edad y carpintero, que falleció el 24 de mayo en la calle México 159, entre Chacabuco y Piedras, en el barrio de Catedral al Sud” (Berruti, 1970). El 21 de junio de 1871 fue declarada oficialmente el fin de la epidemia (Pérgola, 2014). Los avatares de la epidemia fueron objeto de múltiples investigaciones hasta nuestros días (Berruti, 1970; Diario de Mardoqueo Navarro, 1894; Fonso Gandolfo, 2002; Galeano, 2009; Pérgola, 2014; Ruiz Moreno, 1949; Scenna, 1971).

La epidemia obligó a las autoridades a dotar a la ciudad de agua corriente, abandonando la costumbre de servirse de las aguas oscuras del Río de la Plata y de las contaminadas de los aljibes.



Abandono de la ciudad por la fiebre amarilla, 1871. Archivo General de la Nación

La tesis

Precedida por dos tesis sobre el tema presentadas a la Facultad de Medicina por los aspirantes a doctor D. G. Fair (*Síntomas y tratamiento de la fiebre amarilla*, 1858) y Emilio García Wich (*La fiebre amarilla es una enfermedad local*, 1860, en la que relata casos confirmados con el Dr. Salustiano Cuenca, que murió por la enfermedad contraída en ese año), la de Echegaray, fue seguida de otras cuatro tesis presentadas por Jacobo Scherrer (*Estudio sobre la fiebre amarilla* de 1871, 1872), Salvador Doncel (*La fiebre amarilla de 1871 observada en el lazareto municipal de “San Roque”*, 1873), Valentín Delgadillo (*Tratamiento de la fiebre amarilla*, 1877) y Pedro César Payró (*Inoculaciones preservativas de la fiebre amarilla*, 1884) (Universidad Nacional de Buenos Aires, 1918).

La tesis de Echegaray es, quizás, la más lograda. Varios conceptos deben destacarse en ese escrito liminar del joven médico.

En primer lugar, aunque en la explicación de la génesis de la enfermedad alude a la clásica teoría miasmática, formulada por Thomas Sydenham (1624-1689) y Giovanni María Lancisi (1654-1720), que atribuía a las emanaciones fétidas de suelos y aguas impuras la causa de ciertas enfermedades, el estudiante porteño, reflexiona sobre la etiología de la fiebre amarilla (o tífus icterodes) y discute, con notable anticipación para el pensamiento médico de la época, la concepción infecciosa (a través de los mismas) en oposición

a la teoría del contagio y se pregunta: "... ¿cómo es que se trasmite? Los hechos parecen indicar que la transmisión no se hace por infección sino por contacto. Examinemos los hechos: en una población que goza de perfecta salud, llega un individuo enfermo, y lo más frecuente es que las personas que están cerca de él se enfermen. En este caso tenemos transmisión de individuo enfermo a sano, y por consiguiente contagio. Estos hechos me hacen creer que la fiebre amarilla es infecto-contagiosa". Por eso enfatiza el valor de las cuarentenas, pero dice que "Muchos son los opositores de esta teoría, unos por intereses comerciales, otros porque consideran que la fiebre amarilla es puramente infecciosa", es decir miasmática.

Harán falta 10 años para que el médico cubano Carlos Juan Finlay y Barrés (1833-1915) presente, en 1881, su teoría en la *International Sanitary Conference*, en la que proponía al mosquito (que un año después identificaría como el *Aedes aegypti*) como vector de la enfermedad. El mosquito que picaba a una persona enferma, podría subsecuentemente picar a una persona sana y contagiarla (Finlay, 1881); y cerca de 20 años más para que su hipótesis fuera confirmada, por la *Walter Reed Commission* de 1900.

También resultan de destacar, junto a la minuciosa descripción clínica, las reflexiones que avanza sobre la fisiopatología de la anuria y la recomendación del uso de la quinina realizadas por el novel médico.

Otra de las observaciones de Echegaray es del registro de la salud pública, por un lado señala que el terreno predispone a contraer la enfermedad (europeos "no aclimatados a nuestro país", "blancos", "de temperamento pletórico y bilioso", los que llevan "una vida desarreglada no solo en su alimentación sino también en sus hábitos y costumbres", "los glotonnes, los ebrios, los libertinos" o los afectados "... por el sufrimiento moral ocasionado por la desaparición de sus deudos"), en otras palabras, las personas con condiciones de vulnerabilidad por patologías o disfunciones previas o emocionalmente deprimidos. Y, por otro lado, hace consideraciones sociológicas denunciando que la peste se manifestará más entre "... los pobres sumidos en la miseria, aglomerados en casas estrechas y sucias, y que habitan en calles angostas, húmedas y mal ventiladas o cerradas".

Por último, entre las recomendaciones para paliar la situación, luego de detallar minuciosamente el curso y los grados de gravedad de la enfermedad, Echegaray indica la importancia de la comunicación a la que debería aplicarse la autoridad sanitaria proponiendo que: "Cuando la enfermedad ha aparecido con el carácter epidémico, lo primero que debe hacerse es avisar al pueblo la índole de la enfermedad, hacerle comprender el peligro que corre con la permanencia cerca del lugar que se considera infestado y las ventajas que reporta separándose de él, haciéndose un bien a sí mismo, y a los desgraciados que no pueden hacerlo; usar de una alimentación sana, tratar de mejorar el paraje en que se vive, ya sea renovando el aire con frecuencia, o empleando desinfectantes; como el agua clorurada, el ácido fénico, etc.; procurar que la ropa esté limpia, mudándose con frecuencia y evitar toda clase de impresiones desagradables.

Creo que si esto se practicase, si nuestras autoridades tuvieran la suficiente energía para hacer cumplir los mandatos higiénicos, y el pueblo la bastante inteligencia para comprender sus conveniencias, las epidemias morirían poco después de nacer, y tendríamos menos víctimas que lamentar".

Referencias bibliográficas

- Berruti, R. *Médicos que actuaron en la epidemia de fiebre amarilla de 1870*. Segundo Congreso Nacional de Historia de la Medicina Argentina. Córdoba. 21 al 24 de octubre de 1970.
- Cutolo, V. O. (1969). *Nuevo diccionario biográfico argentino (1750-1930)*. Elche, (pp. 637-638).
- Diario de Mardoqueo Navarro. (1894). *Anales del Departamento Nacional de Higiene*, 4(15). Buenos Aires: Biblioteca Nacional.
- Finlay, C. (1881). The mosquito hypothetically considered as an agent in the transmission of yellow fever poison. *New Orleans Medical and Surgical Journal*, 9: 601-616.
- Fonso Gandolfo, C. *Publicaciones de la Cátedra de Historia de la Medicina*, Bs. As., Facultad de Medicina UBA, 2002.
- Galeano, D. (2009). Médicos y policías durante la epidemia de fiebre amarilla (Buenos Aires, 1871). *Salud Colectiva*, 5(1), 107-120.
- Guerrero, C. H. (1974). Dr. Miguel S. Echegaray, un médico ejemplar. *Arch Hist Medic Arg.* 4(10), 12-14.
- Pérgola, F. (2014). La epidemia de fiebre amarilla en Buenos Aires. *Rev Argent Salud Pública*, 5(18), 48-49.
- Ruiz Moreno, L. (1949). *La peste histórica de 1871*. Nueva Impresora.
- Scenna, M. A. (1967). Diario de la Gran Epidemia, Historia desconocida de un Cuadro Famoso. *Todo es Historia*, 1(8), 9-27.
- Scenna, M. A. (1971). *Cuando Murió Buenos Aires: 1871*. La Bastilla. Universidad Nacional de Buenos Aires. (1918). *Catálogo de la Colección de Tesis*. Talleres gráficos A. Flaiban, p 365.
- Videla Morón, M. E. (1965). *Reflexiones sobre el pasado sanjuanino e incursiones en el de Cuyo y Chile*. Editorial sanjuanina, p. 51.

Fiebre amarilla del año 1871

Miguel A. Echegaray¹

Pasarán los años, y difícilmente los habitantes de esta populosa ciudad podrán olvidar las impresiones y desastres causados por la espantosa epidemia del año mil ochocientos setenta y uno; sin embargo, alimento la esperanza de que esta dura lección que tan caro nos cuesta, despierte en nuestros corazones la necesidad de dictar medidas higiénicas que a la vez que mejoren las condiciones sanitarias de este país impidan que el mal se repita por segunda vez.

Deseoso de cumplir el reglamento de la Facultad de Medicina he elegido la fiebre amarilla del setenta y uno para hacer mi disertación. Creo que el haber permanecido durante toda la epidemia en el barrio más infestado, la «Parroquia de San Telmo», el haber visto y tratado el número de enfermos que mis fuerzas permitían, me autorizan a decir algo sobre esta enfermedad.

Al presentaros este pequeño bosquejo, no abrigo la pretensión de decir algo nuevo, pero sí deseo y espero consignar todo lo notable que he observado.

Para adquirir nuevos conocimientos sobre esta materia he recorrido todo lo que he podido encontrar escrito, para compararlo con lo que he visto en nuestra epidemia, he notado uniformidad en la invasión y en la marcha de la enfermedad; pero he encontrado un gran vacío con respecto a uno de los síntomas más alarmantes, este síntoma es la supresión de la orina (anuria).

Los que se han ocupado de estudiar esta enfermedad, lo único que hacen es indicarlo como raro, mientras que para nosotros ha sido muy común. Esto me hace creer que para ellos ha sido tan secundario, que no les ha llamado la atención y por consiguiente no se han detenido a estudiar sus funestas consecuencias.

Si no he sido feliz en la elección de este punto, al menos me consuela la esperanza, de que seréis indulgentes auxiliándome con vuestras sabias lecciones y trazándome el camino que debo seguir en la práctica.

Naturaleza y causas de la fiebre amarilla

Principiaré mi estudio por definir lo que se entiende por fiebre amarilla. Es una enfermedad miasmática

endémica o epidémica, que se desarrolla con preferencia en las islas o en las costas de América, caracterizada principalmente por la aparición del vómito negro, las hemorragias y el color amarillo de la piel. Hace muchos años que los hombres ilustrados en la ciencia, tratan por medio de sus investigaciones de establecer de una manera cierta cual es la naturaleza de la fiebre amarilla; pero desgraciadamente hasta el presente nada de positivo se sabe, y esto creo que es debido a que la enfermedad no tiene puntos fijos para desarrollarse, si bien es cierto que prefiere aquellas localidades donde la temperatura es ardiente y húmeda. También la vemos desarrollarse en los países templados, y según afirma el célebre Dr. Meyrignac, no respeta ninguna estación, y lo mismo se desarrolla en la estación caliente que en la fría, en el tiempo húmedo como en el seco después de esta gran anomalía, algunos prácticos están de acuerdo en afirmar que el agente que produce la fiebre amarilla, es un miasma o efluvi, producido por la descomposición de las sustancias animales o vegetales en putrefacción; ¿pero este miasma tiene una composición conocida? ¿Podemos analizarla como analizamos el aire atmosférico? No, todas las tentativas han sido inútiles por la imposibilidad de someter a un análisis cierto el aire de los diferentes puntos.

No entraré a exponer las diferentes teorías sobre la composición del miasma, ni tampoco el modo como cada uno lo ha apreciado, porque creo que esto es inconducente al fin que me he propuesto. Se sabe que la fiebre amarilla es hija de los países situados en la zona tórrida abrazados continuamente por los ardorosos rayos del sol, y cuyas costas son bajas, húmedas y pantanosas y en donde la vegetación es muy abundante. Su temperatura es húmeda por efecto del excesivo calor; y la combinación del calor con la humedad favorece la descomposición de las sustancias animales o vegetales, que exhaladas y puestas en tales o cuales condiciones, favorecidas por las variaciones de la atmósfera y los desequilibrios eléctricos, alteran el aire

1. Echegaray, Miguel S. "Fiebre amarilla del año 1871". Tesis doctoral, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires: Imprenta de Pablo E. Coni, 1871, 34 págs. El original se encuentra en la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Ubicación: 842 T.

atmosférico y lo hacen nocivo para la salud. La generalidad de los autores está acorde en admitir a estos miasmas pútridos como causas del tífus icterodes.

La naturaleza de las causas productoras de la enfermedad y su forma remitente, con intermitencias a veces muy marcadas, hacen que se considere la fiebre amarilla un envenenamiento miasmático que obra sobre la sangre y los centros nerviosos.

Causas

Admitiendo que la naturaleza del tífus icterodes es miasmática, tendremos como causa principal el estado y alteración de la atmósfera, y por consiguiente la existencia de un foco que produce esta alteración. Si, pues, hay muchas circunstancias que favorecen la acción del miasma, la proximidad de los individuos al foco de infección, el tiempo que permanecen expuestos a sus emanaciones; la calma de la atmósfera y la temperatura ambiente, favorecen la descomposición más rápida y la intoxicación más violenta; por el contrario, cuanto mayor es la distancia del foco, cuanto menos se expongan los individuos a sus emanaciones, cuanto más agitada esté la atmósfera, y cuanto más baja sea la temperatura, la descomposición será menor y por consiguiente menor la intoxicación.

Ningún habitante está libre de ser atacado por la fiebre amarilla; sin embargo, la observación nos enseña que ataca más a los europeos, que no están aclimatados a nuestro país, que a los indígenas; más a los blancos que a los negros. Los de una constitución fuerte, o los de temperamento pletórico y bilioso están más expuestos que las mujeres y los niños que son endebles y de un temperamento linfático. Los que hacen una vida desarreglada no solo en su alimentación sino también en sus hábitos y costumbres, están más expuestos a padecerla que los que la hacen sobria y arreglada. En fin, la fiebre amarilla ataca con preferencia a los glotones, a los ebrios, a los libertinos, a los pobres sumidos en la miseria, aglomerados en casas estrechas y sucias, y que habitan en calles angostas, húmedas y mal ventiladas o cerradas.

Antes de entrar a estudiar el fondo de esta cuestión, diré dos palabras sobre la infección y el contagio con relación a esta enfermedad. Hasta el presente todavía no se ha deslindado cuáles son las enfermedades infecciosas y cuáles las contagiosas; pero si la fiebre amarilla se desarrolla por la descomposición de las sustancias animales o vegetales en putrefacción; para ser lógicos tenemos que admitir que su origen es infeccioso, pues no hay individuo enfermo que la trasmite a individuos sanos. Pero, ¿cómo es que se trasmite?

Los hechos parecen indicar que la transmisión no se hace por infección sino por contacto. Examinemos los hechos: en una población que goza de perfecta salud, llega un individuo enfermo, y lo más frecuente es que las personas que están cerca de él se enfermen. En este caso tenemos transmisión de individuo enfermo a sano, y por consiguiente contagio. Estos hechos me hacen creer que la fiebre amarilla es infecto-contagiosa.

Sintomatología

El principiar el estudio de la sintomatología creo necesario, para mayor claridad, hacer una división en las formas e intensidad de la enfermedad, dividiéndola en benigna y grave. Con respecto a su iniciación, ésta, como todas las enfermedades febriles, invade poco a poco o bruscamente, según sea la edad, sexos, temperamento y sobre todo el carácter de la epidemia reinante.

La forma benigna a menudo ataca a las mujeres y a los niños; o a aquellas personas endebles de temperamento linfático, estas experimentan inmediatamente de estar enfermos, o días u horas antes, un malestar acompañado de laxitud general, ligeros fríos en distintas partes del cuerpo, sobre todo a lo largo de la columna vertebral, que alternan con ligeras sensaciones de calor; hasta que se experimenta un escalofrío, seguido de dolor de cabeza, más pronunciado a los lados de la frente, aceleración del pulso, aumento de calor en la piel, náuseas y algunas veces vómitos mucosos o biliosos.

Los carrillos están ligeramente rosados, como también las conjuntivas, los ojos lagrimosos y la mirada vaga. La lengua generalmente se conserva húmeda, algunos se quejan de una ligera aspereza en el istmo de las fauces, que los enfermos denominan carraspera. Con frecuencia se siente dolor y ardor al epigastrio, acompañado de estreñimiento intestinal.

En este estado permanecen los enfermos dos o tres días, disminuyendo poco a poco los síntomas de excitación y recuperando la salud las más de las veces con la quietud, el abrigo, bebidas diaforéticas, embrocaciones estimulantes y ligeros laxantes, experimentando cierta tranquilidad que les hace recuperar el sueño y produciendo en ellos un sudor saludable; al cabo de tres o cuatro días se les encuentra en perfecto estado de salud.

La forma grave se insinúa también durante algunos días con malestar, dolores articulares y musculares, inapetencia, los individuos están biliosos, irascibles, sienten sobre todo de noche insomnio y una sensación de frío que se propaga por la columna vertebral y desaparece a manera de las corrientes eléctricas. Otras veces no se experimenta nada de esto, y de un momento a otro son sorprendidos por un escalofrío intenso,

acompañado de un fuerte dolor de cabeza, sobre todo hacia los lados de la frente, agitación y opresión de pecho, haciéndose dificultosa la respiración y no permitiendo conciliar el sueño. Al cabo de un tiempo más o menos largo pasa el escalofrío, persistiendo el dolor de cabeza. El calor del cuerpo se hace más intenso, no solo exteriormente sino también al interior, despertando vivamente la necesidad de tomar agua o bebidas refrescantes. La fisonomía de los enfermos presenta algo notable, la cara rosada, vultuosa, las conjuntivas inyectadas, los ojos lagrimosos y brillantes, la mirada vaga manifestando terror, no pueden mirar la luz porque les incomoda, produciéndoles una sensación de dolor. La piel está seca y árida, ligeramente sonrosada sobre todo en el cuello y parte anterior del pecho. La lengua cubierta de una ligera capa blanquecina y húmeda, la sed es intensa. Bien pronto se siente dolor y ardor al epigastrio seguido de náuseas, muchas veces vómitos biliosos o de sustancias que se encontraban en el estómago; los dolores lumbares no se hacen esperar siendo tan intensos en algunos enfermos que les impiden moverse con facilidad. El pulso radial es frecuente, lleno y duro. El sudor como la secreción urinaria son escasos. A menudo se observa que a este cuadro de síntomas le acompaña un estreñimiento intestinal, pertinaz y muy rara vez diarrea. Otras veces suelen notarse epistaxis abundantes que se repiten con intervalos, notándose que disminuye la intensidad de la fiebre.

El tercero o cuarto día de la enfermedad, y algunas veces al segundo, experimentan un desasosiego, ansiedad en el epigastrio, una sensación de ardor o de dolor, vómitos primitivamente mucosos, después biliosos que se repiten con frecuencia; y en cada intervalo experimenta el enfermo algún consuelo, adquiriendo reposo y muchas veces conciliando el sueño, pero muy pronto este reposo es perturbado por nuevos vómitos que cada vez se hacen más fatigosos. La lengua húmeda persiste cargada, un poco roja en sus bordes y punta. El calor de la piel disminuye paulatinamente, como también la coloración rosácea; apareciendo en diferentes puntos del cuerpo manchas de un tinte amarillento, con especialidad en las conjuntivas, en el cuello, debajo de las axilas y en el trayecto de los vasos; muchas veces en este periodo la orina es oscura, sedimentosa y escasa, y muy pocas veces es clara y abundante.

Si se le examina por medio del calor o del ácido nítrico, muchas veces se encuentra albúmina. Este síntoma que aparece del cuarto al quinto día es para algunos médicos un síntoma precioso y que no debe perderse de vista, porque según ellos, nos servirá de guía para saber si se va o no a desarrollar con intensidad la

enfermedad, de tal modo que, si del cuarto al quinto día, o a más tardar al sexto no se presenta albúmina en la orina el pronóstico del enfermo debe ser favorable, en el caso contrario debe ser reservado.

Si bien es cierto que he visto algunos enfermos con albúmina en la orina, y en los que se han desarrollado síntomas graves, han sido tan pocos los que he observado que no me creo autorizado para afirmar lo anteriormente dicho.

Siguiendo atentamente la marcha de la enfermedad, los días siguientes son angustiosos no solo para el médico, sino también para el paciente, porque en ellos se desarrollan los síntomas que deciden la suerte del enfermo. Los vómitos persisten y la menor cantidad de sustancia ingerida los provoca, unas veces son acuosos, o mezclado con lo que han tomado, otros son biliosos o ligeramente teñidos y contienen en suspensión una sustancia filamentosa o coposa; cuando se repiten con frecuencia van tomando un color más oscuro, hasta hacerse muy semejantes al pozo de café o al hollín desleído; cuando aparecen deyecciones estas toman el mismo color de los vómitos. La capa de la lengua es más espesa y toma un color amarillento oscuro o sucio. La ictericia se hace más manifiesta. La orina es escasa, oscura y cuando se mueve en el vaso parece que se adhiere a sus paredes.

Cuando han aparecido estos síntomas, el pulso es pequeño y frecuente, la respiración es dificultosa, se verifican hemorragias, por la boca, la lengua, las encías, las fosas nasales, las conjuntivas, notándose también en diferentes partes del cuerpo, sobre todo en el trayecto de los vasos, placas negruzcas o lívidas muy semejantes a las equimosis que producen las contusiones; otras veces son verdaderas petequias y muy rara vez suelen ser flictenas; los enfermos exhalan un olor nauseabundo. Cuando llega a este caso el paciente es víctima de un hipo pertinaz que acelera las horas de su existencia.

Cuando llega el paciente a esta terrible situación, la lengua se pone negra, costrosa, como también los dientes y encías, el pulso es miserable, el calor de la piel disminuye notablemente y el enfermo sucumbe.

Pero no siempre la enfermedad sigue la marcha que he trazado; ha sucedido con frecuencia en esta epidemia que habiendo pasado el enfermo del período de excitación al de hipostenia sin presentarse el vómito negro y con la apariencia de mejoría; ha principiado a disminuir la orina y continuando esta disminución hasta suspenderse del todo, y pasado algún tiempo, manifestarse los síntomas de intoxicación urémica.

A medida que la orina disminuye los enfermos sufren sumo abatimiento, dolores vagos en el cuerpo; so-

bre todo una sensación desagradable en la región renal. Cuando se ha suspendido por completo, la postración aumenta, la mirada es vaga, se quejan de cefalalgias sobre todo al occipucio, notándose que estos dolores toman un carácter intermitente; otras veces los enfermos son incomodados por vómitos o epistaxis.

La inteligencia es atacada con preferencia, cuando se les habla contestan con trabajo, y a menudo no pueden expresar lo que quieren persistiendo en la última palabra que han dicho. Con frecuencia les viene delirio acompañado de contracciones clónicas, experimentado dificultad en la respiración y disnea. El pulso es pequeño y frecuente y un intenso coma viene a poner fin a sus días.

La falta de atención y de estudio ha inducido a algunos prácticos a graves errores procurando extraer la orina por medio del cateterismo cuando había completa anuria, mortificando al paciente y exponiéndolo a una lesión del aparato urinario. Creo de algún interés hacer una ligera diferencia entre la retención de la orina y la anuria, diferencia que impedirá caer en error. Cuando hay retención, los riñones funcionan, la orina se encuentra en la vejiga, el tumor que ella forma en la región hipogástrica es incómodo y doloroso, la precisión nos revelará la existencia del líquido y cuando se evacua por medio del cateterismo, los enfermos sienten un bienestar. En la anuria, los riñones no funcionan, no hay orina en la vejiga, por consiguiente no hay tampoco tumor y pronto se dejan sentir los síntomas de la intoxicación urémica.

No todos los enfermos son atacados de estos síntomas, hay unos que solo tienen vómito negro, otros que con este síntoma tienen supresión de orina (anuria) y por fin ni uno ni otro o los dos a la vez. He observado en esta epidemia que los que eran atacados de vómito negro y cuando éste se producía, manifestaban un bienestar aparente que hacía que los parientes abrigasen la esperanza de su mejoría; pero nuevos vómitos interrumpían esta calma, aparecían nuevas equimosis, disminuían el pulso, como también el calor y el enfermo sucumbía.

También he observado algunos casos que sin tener ningún síntoma alarmante, al cabo del tercer día han caído en un estado de hipostenia tal que nada ha bastado para levantar las fuerzas, pereciendo en este estado. Haré notar que han sido personas de constitución pobre y que estaban debilitadas por las malas noches y por el sufrimiento moral ocasionado por la desaparición de sus deudos.

Felizmente no todos los enfermos atacados del tífus icterodes mueren: si la transición del período de

excitación al de hipostenia ha sido lenta, si el paciente no siente algún síntoma alarmante, si el pulso se mantiene, si el calor desaparece poco a poco como también el dolor, si los vómitos son menos frecuentes, si las deyecciones se hacen menos biliosas, el enfermo entra en el período de la convalecencia.

En este periodo el enfermo está muy delicado por la gran alteración de los órganos y el menor descuido no solo en las dietas, sino también en el tratamiento que debe seguirse, puede producir una recaída que haga aparecer nuevos síntomas, los que pueden ser pasajeros o adquirir un carácter grave. He observado en esta epidemia que dos individuos que estaban en el período de convalecencia eran acometidos de una intermitencia tendiente a reproducir los síntomas de excitación; y fue combatida con un tratamiento adecuado.

Muchos han sido los enfermos que han sido atacados y que han seguido la marcha que he descrito, pero también son numerosos los que han sido víctimas del vómito negro y supresión de orina (anuria). En cuanto al vómito negro síntoma muy grave, pero que no debe hacer perder la esperanza, aunque la postración y la pequeñez del pulso sean desconsoladoras, he observado que tiene con frecuencia una reacción saludable, suspendiéndose los vómitos, elevándose el pulso y la temperatura del cuerpo, y entrando, poco a poco, en el periodo de convalecencia. Desgraciadamente no podemos decir lo mismo con respecto a la supresión de la orina (anuria), cuando ésta se ha suspendido y han pasado veinte y cuatro o treinta y seis horas, siempre es un presagio funesto, no habiendo encontrado nada que la restableciera.

Me han referido que en tres individuos anúricos, la orina ha sido restablecida por el empleo de un tratamiento enérgico, que consignaré al hablar del tratamiento.

Esta enfermedad que ha llamado tanto la atención del mundo científico, que ha aterrado a las poblaciones que ha visitado, que no se presenta en todos con los mismos síntomas, ni con la misma intensidad, me hace creer que deba al clima la influencia que hace que unos síntomas se desarrollen con preferencia a otros.

El principio de la epidemia los síntomas tomaban un carácter insidioso sin guardar regularidad en su sucesión, pasando bruscamente del período de excitación al de hipostenia. Cuando la epidemia tocaba a su apogeo la mayor parte eran atacados de vómito negro, y algunos de supresión de orina (anuria). Por último cuando tocaba a su fin se presentaba con cierta benignidad, y aunque fueran atacados de vómito negro se curaba mayor número que al principio.

Todos los autores que se han ocupado de estudiar la enfermedad que me ocupa, están de acuerdo en afirmar que el vómito negro es el síntoma más alarmante y mortal; para nosotros no ha sido así, es un síntoma grave pero no podemos compararlo con la supresión de orina que siempre ha sido fatal.

Sabemos que el vómito negro es producido por una alteración de la sangre, esta se hace cada vez más líquida y las paredes de los vasos son incapaces para contenerla, viniendo entonces el vómito, las deyecciones negruzcas y haciéndose hemorragias por los distintos órganos del cuerpo.

¿Qué explicación daremos del síntoma fatal? ¿Qué es lo que pasa en el riñón? He buscado en los autores esta solución no solo para consignarlo en este trabajo, sino también cuando he tenido algún enfermo atacado de supresión de orina y desgraciadamente nada he encontrado que explique el porqué sucede éste y mucho menos el modo de combatirlo.

A pesar de esto, creo que podríamos hacer algunas deducciones, pero que no pasarán de ser meras hipótesis.

¿No podría suceder que los conductos uriníferos se inflamasen por el contacto de la sangre alterada y que a medida que la inflamación aumenta se disminuyan el calibre de estos conductos hasta el extremo de obliterarse? Creo que es posible que esto suceda, pero no me atrevo a afirmarlo, pues necesitaría para ello haber hecho un estudio microscópico del riñón.

También se me ocurre otra idea que no es menos admisible. Si estudiamos atentamente al enfermo que va a ser atacado de supresión de orina creo que podríamos sacar alguna conclusión. Cuando las fuerzas principian a decaer, cuando la tensión de la sangre ha disminuido, principia también a disminuir la cantidad de orina, y examinando ésta por medio del calor o del ácido nítrico, vemos que contiene albúmina, y si a esto agregamos lo que hemos observado, que los individuos anúricos tenían antes de ser atacados albúmina en la orina, podremos sacar por consecuencia que la supresión es producida por un estancamiento de la albúmina impidiendo que estos desempeñen sus funciones.

Estas manifestaciones me hacen creer que hay un exceso de albúmina en la sangre, como también una alteración en los conductos uriníferos; la albúmina puesta en contacto con la membrana interna de los conductos, los obstruye y no permite que se eliminen los elementos de la orina, estos vuelven a internarse en la circulación sanguínea y como consecuencia producen el envenenamiento.

Durante la convalecencia, he tenido ocasión de observar algunas enfermedades que no solo hacían largo y penoso el pronto restablecimiento del enfermo, sino que debilitando su organismo lo disponían a adquirir nuevas enfermedades, sucumbiendo de resultados de ellas. Unas de las más frecuentes son los infartos o tumores glandulares, prefiriendo la glándula parótida y terminando las más de las veces por supuración. Otra enfermedad es el reumatismo articular agudo, que afecta la forma intermitente. He tenido ocasión de tratar algunos y siempre con un resultado satisfactorio.

El tubo digestivo queda muy susceptible, produciéndose a menudo diarreas serosas; entre varios enfermos me llamó la atención uno que después de haber pasado todas las consecuencias de la epidemia, fue atacado de una diarrea serosa que pasó luego a disentería, sucumbiendo el enfermo de una ulceración intestinal.

No consignaré enfermedades pasajeras porque las considero de un valor secundario.

* * *

Tratamiento profiláctico o preventivo

Cuando tengamos conocimiento de que una epidemia reina en los países circunvecinos, o si están lejos que tienen una comunicación franca no solo individual, sino comercial, lo primero que debe hacerse es prohibir por todos los medios que estén a nuestro alcance la introducción de la enfermedad ya sea por medio de los individuos o por las mercancías que procedan del país infestado. El mejor medio para precaverse son las cuarentenas, pero hablo en el caso que el buque no traiga enfermos, en el caso contrario, debe salir inmediatamente del puerto. Muchos son los opositores de esta teoría, unos por intereses comerciales, otros porque consideran que la fiebre amarilla es puramente infecciosa; sea de ello lo que fuera, mi opinión es que mientras no se adquieran nuevos conocimientos sobre el origen y propagación de la fiebre amarilla, las cuarentenas serán útiles a las poblaciones. Cuando la enfermedad ha aparecido con el carácter epidémico, lo primero que debe hacerse es avisar al pueblo la índole de la enfermedad, hacerle comprender el peligro que corre con la permanencia cerca del lugar que se considera infestado y las ventajas que reporta separándose de él, haciéndose un bien a sí mismo, y a los desgraciados que no pueden hacerlo; usar de una alimentación sana, tratar de mejorar el paraje en que se vive, ya sea renovando el aire con frecuencia,

o empleando desinfectantes; como el agua clorurada, el ácido fénico, etc.; procurar que la ropa esté limpia, mudándosela con frecuencia y evitar toda clase de impresiones desagradables.

Creo que si esto se practicase, si nuestras *autoridades* tuvieran la suficiente energía para hacer cumplir los mandatos higiénicos, y el pueblo la bastante inteligencia para comprender sus conveniencias, las epidemias morirían poco después de nacer, y tendríamos menos víctimas que lamentar.

Pero desgraciadamente no todos los individuos de una población pueden abandonarla, los unos por falta de recursos, los otros porque se consideran garantidos con las comodidades en que viven o porque uno de sus deudos ha caído enfermo y no pueden abandonarlo.

Para estos propongo un medicamento que si no llena por completo las necesidades, por lo menos contribuye en gran parte a modificar el organismo, oponiendo una resistencia a la acción del miasma.

Como se cree que el tifus icterodes es producido por la descomposición de las sustancias animales o vegetales en putrefacción; y siendo esto mismo lo que produce las fiebres palúdicas, es muy lógico creer que estas enfermedades tienen muchos puntos de contacto. En las fiebres palúdicas el medicamento heroico es la quinina o sus preparados, este remedio no solo las cura, sino que también ejerce una acción especial en el organismo oponiéndose a la acción del miasma.

En apoyo de esto, tengo varios ejemplos de personas que han permanecido, unos, durante nueve meses y otros, durante un año en los lugares mas infestados

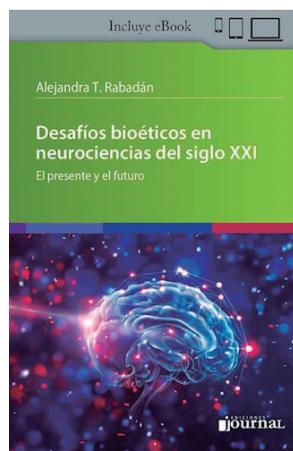
de nuestras Provincias del Norte, en donde la fiebre intermitente es mortífera; y estos se han salvado con el solo uso del sulfato de quinina a dosis de dos o tres granos tomados en ayunas y cada día.

Creo que hay suficiente razón para admitir que la quinina goza de una acción especial, haciendo el organismo apto para resistir la influencia venenosa del miasma y por consiguiente contra la fiebre amarilla. En apoyo de esto, el Dr. Williams, médico inglés, dice que estando de estación en Nueva Orleáns, cuando reinaba una fuerte epidemia, él ordenó a todos los tripulantes de su buque, cuyo número era de trescientos, el uso diario de tres granos de sulfato de quinina tomados en ayunas, y agrega que a pesar que diariamente los tripulantes comunicaban con la ciudad infectada.

Este hecho precioso, tiende a corroborar lo que nosotros hemos palpado, durante la epidemia; muchas personas tomaban ya la infusión de quina, ya sus preparados, y han tenido la felicidad de no ser atacadas. Sin embargo, como me propongo exponer la verdad de los hechos, diré que nueve de los estudiantes que permanecíamos en la Parroquia de San Telmo y que estábamos diariamente en contacto con los enfermos, tomábamos tres granos de quinina todos los días y fuimos atacados levemente, y dos de nuestros compañeros que no tomaron, el uno se murió y el otro estuvo al borde de la tumba.

He sentido no poder recoger mayor número de datos para apoyar esta teoría, pero estos que tenemos pueden servir para hacer nuevos estudios en lo sucesivo .../.

Buenos Aires, 2 de Octubre de 1871.



LECTURAS

Juan Carlos Stagnaro

Desafíos bioéticos en neurociencias del siglo XXI El presente y el futuro

Alejandra T. Rabadán,

Ediciones Journal, Buenos Aires, 2022, 415 páginas.

Si ya es un lugar común el reconocer que la investigación básica en neurociencias y sus efectos traslacionales a la práctica médica de distintas especialidades y a otros ámbitos de la sociedad contemporánea constituye un lugar central de los intereses científicos del siglo XXI, no es menos evidente y urgente promover una reflexión ética sobre la potencia que tales conocimientos pueden tener sobre las personas y la sociedad en general, y, en particular, las tensiones y desafíos que le plantean a los especialistas en la toma de decisiones en el marco de su práctica.

La doctora Alejandra T. Rabadán, destacada académica neurocirujana y bioeticista, autora y compiladora de la obra, ha convocado la opinión de cuarenta y dos autores de sendos capítulos, en su mayoría de Argentina, acompañados por especialistas de Australia, Canadá, España y Estados Unidos.

Esta singular obra aborda esa problemática, tan necesaria como difícil de esclarecer, e incita a pensar sobre los dilemas bioéticos que plantean la exploración de las bases neurobiológicas de la conducta humana, las posibilidades que abre el desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas a la medicina, la inteligencia artificial, el aumento de las capacidades cognitivas y sensoriales, el aprendizaje automático, la tele-robótica, la utilización de células madre, la evaluación de los tratamientos de algunas enfermedades del sistema nervioso y otros muchos tópicos vinculados a estos temas.

Los efectos de las neurociencias aplicadas, tanto a nivel individual como colectivo, tienen implicancias filosóficas, legales, sociales y políticas. Como lo señala la autora: “Si hay regiones cerebrales que parecen tener relaciones con algunos aspectos de la personalidad o con el modo de ser de los individuos, al igual que marcadores genéticos relacionados con determinadas tendencias, ¿es correcto medirlos? Yendo aún más lejos ¿sería legítimo utilizar determinados estu-

dios antes de tomar a una persona para un empleo, antes de otorgar cargos políticos o para justificar un delito en un juicio penal?; y también podemos interrogarnos ¿sería correcto modificarlos?”. Y advierte: “Conocidos estos mecanismos por políticos, líderes de opinión o de conducción, publicistas y encargados de comercialización, podrían convertir su utilización inadecuada en manipulación”.

Además, para integrar la complejidad del campo en estudio, es necesario evitar el reduccionismo biológico comprendiendo que los condicionantes de los criterios neuroéticos no se agotan en los aspectos biológicos, sino que también se toman en cuenta los determinantes culturales y sociales, lo cual va configurando para esta nueva disciplina un enfoque antropológico.

En el campo específico de la neuroética aplicada a problemas médicos se plantea la evaluación ética de las investigaciones e intervenciones diagnósticas y terapéuticas en neuroimágenes, neuromodulación cerebral invasiva y no invasiva, psicocirugía, terapias de restauración neuronal mediante células madre, técnicas psicoterapéuticas, psicofarmacología, aprendizaje automático como tópicos de inmediato interés.

Otros aspectos esenciales en la indagación neuroética subrayados por Alejandra Rabadán son la indispensable y compleja inclusión de la opinión de los pacientes en la toma de decisiones sobre sus tratamientos, y la necesidad y posibilidades de una distribución equitativa a la población de los recursos tecnológicos de alta complejidad y los recursos humanos especializados.

En suma, un texto necesario, de vanguardia, dirigido a neurólogos, neurocirujanos, psiquiatras y a todos los profesionales del campo de las neurociencias, y también a estudiantes y profesionales de la medicina, ciencias sociales y jurídicas, y de la gestión en el área de la salud.